

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年1月11日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/02344 A1

(51) 国際特許分類: C07C 235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D 213/80 // A61K 31/196, 31/216, 31/44, A61P 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04406

(22) 国際出願日: 2000年7月3日 (03.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願平11/188271 1999年7月1日 (01.07.1999) JP

特願平11/188272 1999年7月1日 (01.07.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 和田久弥

(WADA, Hisaya) [JP/JP]. 浅沼 肇 (ASANUMA, Hajime) [JP/JP]. 高山哲男 (TAKAYAMA, Tetsuo) [JP/JP]. 佐藤正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP]. 山岸武弘 (YAMAGISHI, Takehiro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 渋谷正史 (SHIBUYA, Masabumi) [JP/JP]; 〒333-0866 埼玉県川口市芝5374-18-601 Saitama (JP).

(74) 代理人: 弁理士 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号 ORビル Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AU, CA, CN, KR, US.

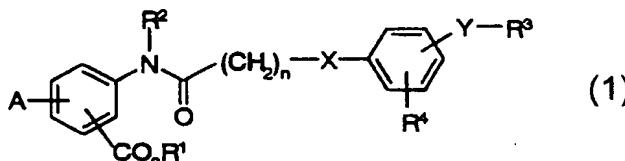
(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: AMINOBENZOIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミノ安息香酸誘導体



represents  $S(O)_qR^{15}$  [wherein q is 0, 1 or 2; and  $R^{15}$  represents  $C_{1-6}$  alkyl, phenyl ( $C_{1-3}$  alkyl) or  $(CH_2)_mOR^{16}$  (wherein m is 2 or 3; and  $R^{16}$  represents hydrogen or methoxymethyl)], etc.; X represents O, a single bond,  $CH=CH$  or  $NR^{27}$  (wherein  $R^{27}$  represents hydrogen or t-butoxycarbonyl); Y represents O,  $CONH$ ,  $NHCO$  or  $NR^{28}$  (wherein  $R^{28}$  represents hydrogen or t-butoxycarbonyl); and n is an integer of from 0 to 15.

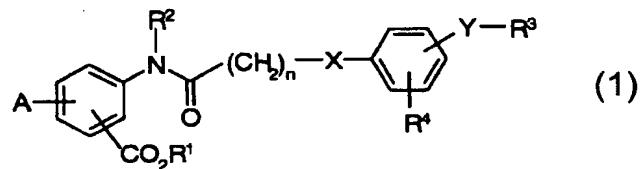
(57) Abstract: Aminobenzoic acid derivatives represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof which are usable as VEGF receptor antagonists, in particular, remedies for diseases in which VEGF participates wherein  $R^1$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl, etc.;  $R^2$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl, etc.;  $R^3$  represents  $C_{8-25}$  alkyl, etc.;  $R^4$  represents hydrogen,  $OR^9$  or  $CO_2R^{10}$  (wherein  $R^9$  and  $R^{10}$  represent each hydrogen or  $C_{1-6}$  alkyl); A

{締葉有}



(57) 要約:

下記式(1)



[R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基など、R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基など、R<sup>3</sup>はC<sub>8-25</sub>アルキル基など、R<sup>4</sup>は水素原子、OR<sup>9</sup>又はCO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>（ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基）、AはS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>（ここで、qは0、1又は2であり、R<sup>15</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>16</sup>（mは2又は3、R<sup>16</sup>は水素原子又はメトキシメチル基）など、XはO、単結合、CH=CH又はNR<sup>27</sup>（R<sup>27</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）、YはO、CONH、NHC(O)又はNR<sup>28</sup>（R<sup>28</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基）、nは0から15の整数である。]で表されるアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩は、VEGF受容体拮抗剤として、特にVEGFが関与する疾患の治療薬に用いられる。

## 明細書

## アミノ安息香酸誘導体

## 技術分野

本発明は、血管内皮細胞の特異的増殖因子である VEGF の受容体への結合を阻害する VEGF 受容体拮抗剤に関する。

本出願は、日本国への特許出願（特願平 11-188271 および特願平 11-188272）に基づくものであり、当該日本出願の記載内容は本明細書の一部として取り込まれるものとする。

## 背景技術

VEGF (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞に極めて特異性の高い増殖因子であり、 VEGF とその受容体は発生発育や胎盤形成などの生理的な血管新生において中心的な役割を果たしている。 VEGF の受容体としては、 Flt-1 (fms-like tyrosine kinase) 及び KDR (kinase insert domain containing receptor) が報告されている (Advances in Cancer Research, 第 67 卷、第 281 頁 - 第 316 頁、1995 年)。

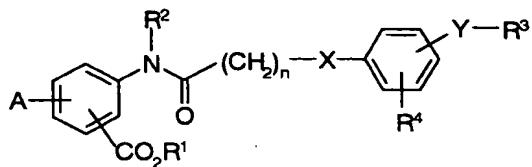
VEGF とその受容体は、生理的な血管新生のみならず、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、 固形腫瘍 (Advances in Cancer Research, 第 67 卷、第 281 頁 - 第 316 頁、1995 年) などの疾患に見られる病的な血管新生にも中心的な役割を果たしており、そのような疾患の進展に深く関与していることが示唆されている。また、 VEGF とその受容体は、血管新生だけではなく、血管透過性亢進にも関与していることが知られている。 VEGF による血管透過性亢進は、癌性腹水貯留や虚血再灌流障害時の脳浮腫 (J.Clin.Invest., 第 104 卷、第 613 頁 - 第 1620 頁、1999 年) などの病的症状に関与していることが示唆されている。

したがって、 VEGF とその受容体との結合を阻害する物質は、 VEGF による病的な血管新生が関与している種々の疾患の治療及び VEGF による血管透過性亢進が関与している病的な症状の改善に有用であると考えられる。

## 発明の開示

本発明の目的は、VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される血管透過性亢進が関与する病的状況の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として用いられる化合物を提供することである。

本発明の化合物は、下記式(1)



(1)

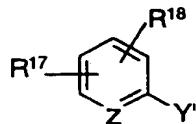
{式(1)中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>（ここで、R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）又はCH<sub>2</sub>CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>（ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

R<sup>3</sup>はC<sub>8-25</sub>アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>（ここで、pは1～20の整数、R<sup>11</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONHCH(R<sup>12</sup>)CONHR<sup>13</sup>（ここで、R<sup>12</sup>は水素原子又はCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>（ここで、R<sup>14</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>13</sup>はC<sub>1-20</sub>アルキル基である。]で表される基であり、

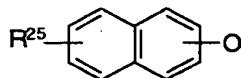
R<sup>4</sup>は水素原子、OR<sup>9</sup>又はCO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>（ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

AはS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>（ここで、qは0、1又は2であり、R<sup>15</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>16</sup>（ここで、mは2又は3であり、R<sup>16</sup>は水素原子又はメトキシメチル基である。）で表される基である。]で表される基、下記式(2)



(2)

[式中、R<sup>17</sup>は水素原子、CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>又はCH=CHCO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>（ここで、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>18</sup>は水素原子又はCO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>（ここで、R<sup>23</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、Y'はO、S又はNR<sup>24</sup>（ここで、R<sup>24</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）であり、ZはCH又はNである。]で表される基、又は下記式（3）



(3)

[式中、R<sup>25</sup>は水素原子又はCO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>（ここで、R<sup>26</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基である。]で表される基であり、

XはO、単結合、CH=CH又はNR<sup>27</sup>（ここで、R<sup>27</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

YはO、CONH、NHCO又はNR<sup>28</sup>（ここで、R<sup>28</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

nは0～15の整数である（但し、XがCH=CHでないとき、nは0でない。）。}  
}で表されるアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩である。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明において、C<sub>1-6</sub>アルキル基とは炭素原子数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基などが挙げられる。C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル基とは炭素原子数3～8のシク

ロアルキル基が置換した炭素原子数1～3の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロベンチルメチル基などが挙げられる。

$C_{8-25}$ アルキル基とは、炭素原子数8～25の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばオクチル基、7-メチルオクチル基、7,7-ジメチルオクチル基、オクタデシル基、17-メチルオクタデシル基、17,17-ジメチルオクタデシル基、ベンタコシル基、23-メチルテトラコシル基、22,22-ジメチルトリコシル基などが挙げられる。

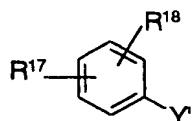
$C_{1-20}$ アルキル基とは、炭素原子数1～20の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、デシル基、9-メチルデシル基、9,9-ジメチルデシル基、イコシル基などが挙げられる。

フェニル $C_{1-3}$ アルキル基とは、フェニル基が置換した炭素原子数1～3の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基などが挙げられる。

また、本発明において医薬上許容される塩としては、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などが挙げられる。

また、本発明に係る化合物には、結晶多形を有するものが存在するが、本発明はそのいずれの結晶形も包含する。

式(1)において、Aは $S(O)_qR^{15}$ （ここで、q及び $R^{15}$ は前記と同意義である。）で表される基又は下記式(5)



(5)

（式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及びY'は前記と同意義である。）で表される基が好ましく、さらには $SR^{15}$ （ここで、 $R^{15}$ は前記と同意義である。）で表される基又は式（

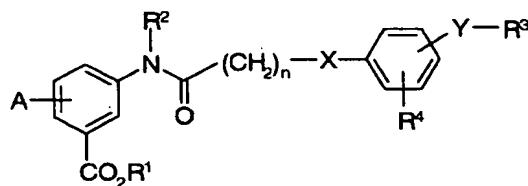
5) で  $R^{17}$  が  $CO_2R^{19}$  (ここで、  $R^{19}$  は前記と同意義である。) で表される基であり、  $R^{18}$  が水素原子である基が好ましい。また、最も好ましくは、 A は  $SR^{15}$  (ここで、  $R^{15}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基である。) で表される基又は式 (5) で  $R^{17}$  が  $CO_2H$  であり、  $R^{18}$  が水素原子である基である。

また、式 (1) において、  $R^2$  は好ましくは水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基である。

式 (1) において、  $R^3$  は好ましくは炭素原子数 8 ~ 25 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくは炭素原子数 14 ~ 22 のアルキル基、最も好ましくは炭素原子数 18 のアルキル基である。

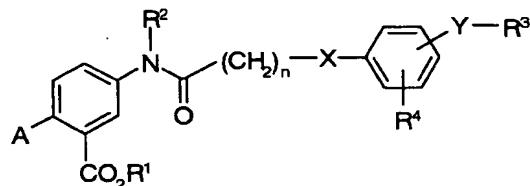
式 (1) において、  $R^4$  は水素原子が好ましい。

式 (1) において、  $CO_2R^1$  基は下記式 (4)



(4)

に示す位置が好ましく、さらに式 (4) における A は下記式 (6)



(6)

に示す位置が好ましい。

また、 X は O 又は单結合が好ましく、さらに好ましくは单結合である。

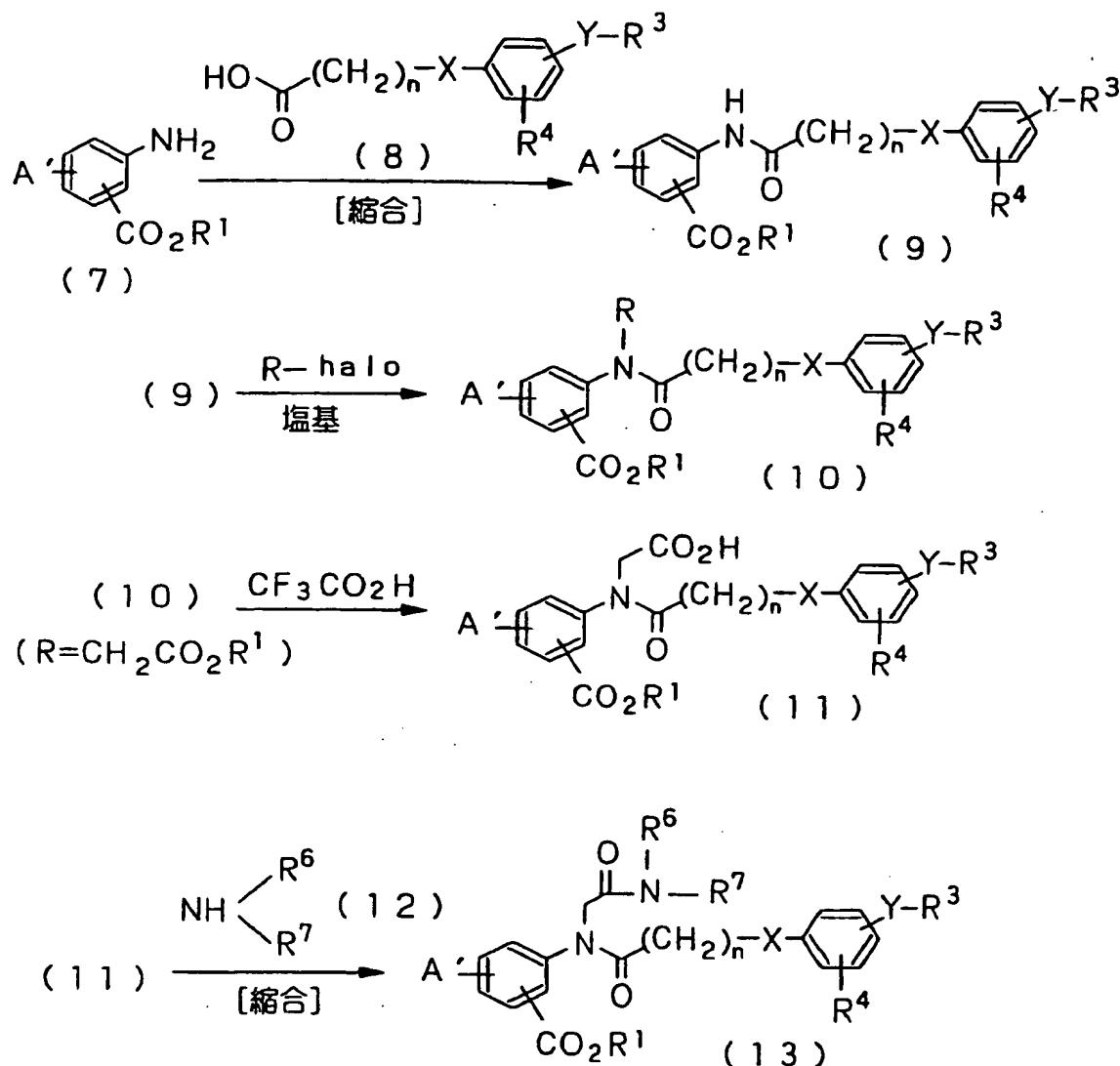
Y は O が好ましい。 n は 1 又は 2 が好ましい。

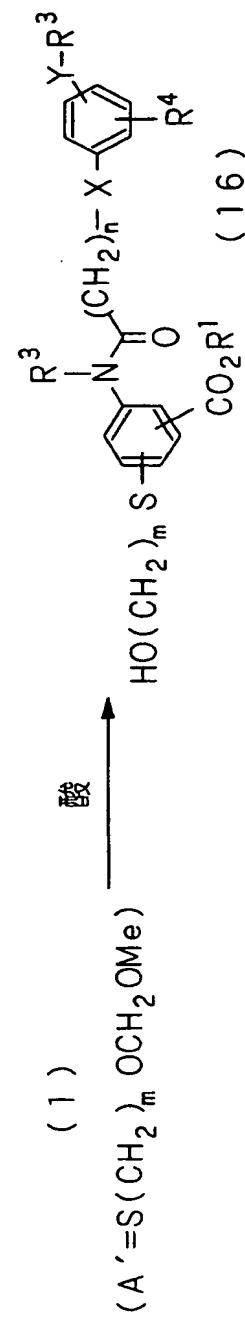
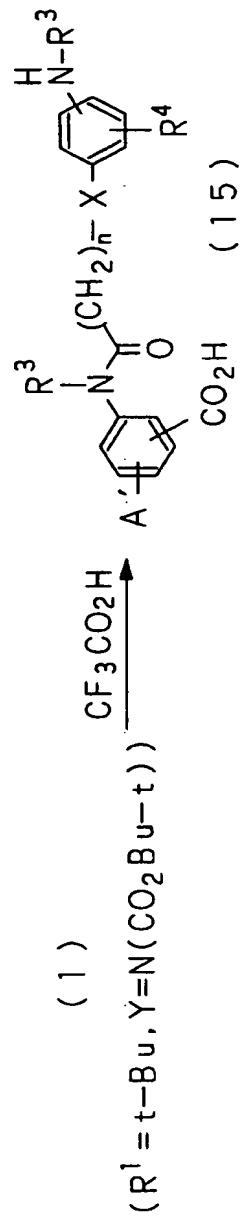
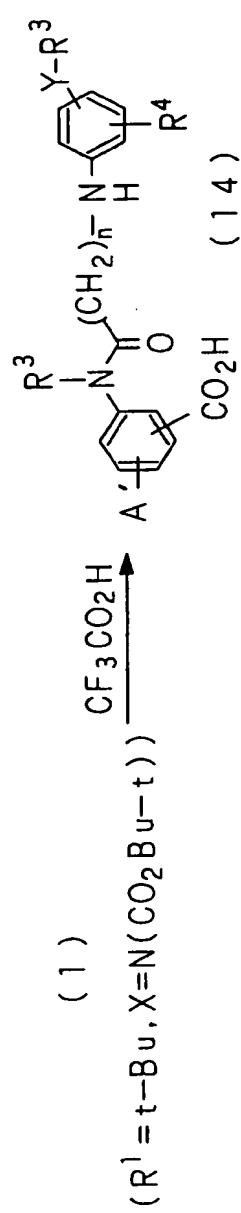
従って、本発明において好ましい化合物は、上記の好ましい置換基の組み合せにより選択される。

本発明の化合物は下記反応式で示される方法で製造することができる。

1) AがS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>で表される基である場合

式中の記号は前記と同意義であり、A'はS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>であり、haloはハロゲン原子であり、Rは水素原子を除くR<sup>2</sup>、R'はt-ブチル基、パラメトキシベンジル基又はジフェニルメチル基であり、R''は低級アルキル基である。





式(7)の化合物と式(8)のカルボン酸化合物を縮合し、式(9)で示される本発明化合物を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(8)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式(7)の化合物と塩基存在下反応させることによっても式(9)の本発明の化合物を得ることができる。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

式(9)の化合物のアミド基水素の置換は強塩基存在下で行われ、アミドの窒素原子が修飾(R)された式(10)の本発明化合物を得ることができる。ここでの塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

式(10)の化合物のうちRがCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'の化合物は、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて、式(11)のカルボン酸化合物とすることができます。

式(11)のカルボン酸化合物は縮合剤存在下、式(12)のアミンと反応させて式(13)のアミド化合物を得ることができます。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

式(14)の化合物は、R'がt-Bu、XがN(CO<sub>2</sub>Bu-t)である式(1)の化合物を塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて得ることができます。

式(15)の化合物は、R'がt-Bu、YがN(CO<sub>2</sub>Bu-t)である式(1)の化合物を塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強

酸の存在下に反応させて得ることができる。

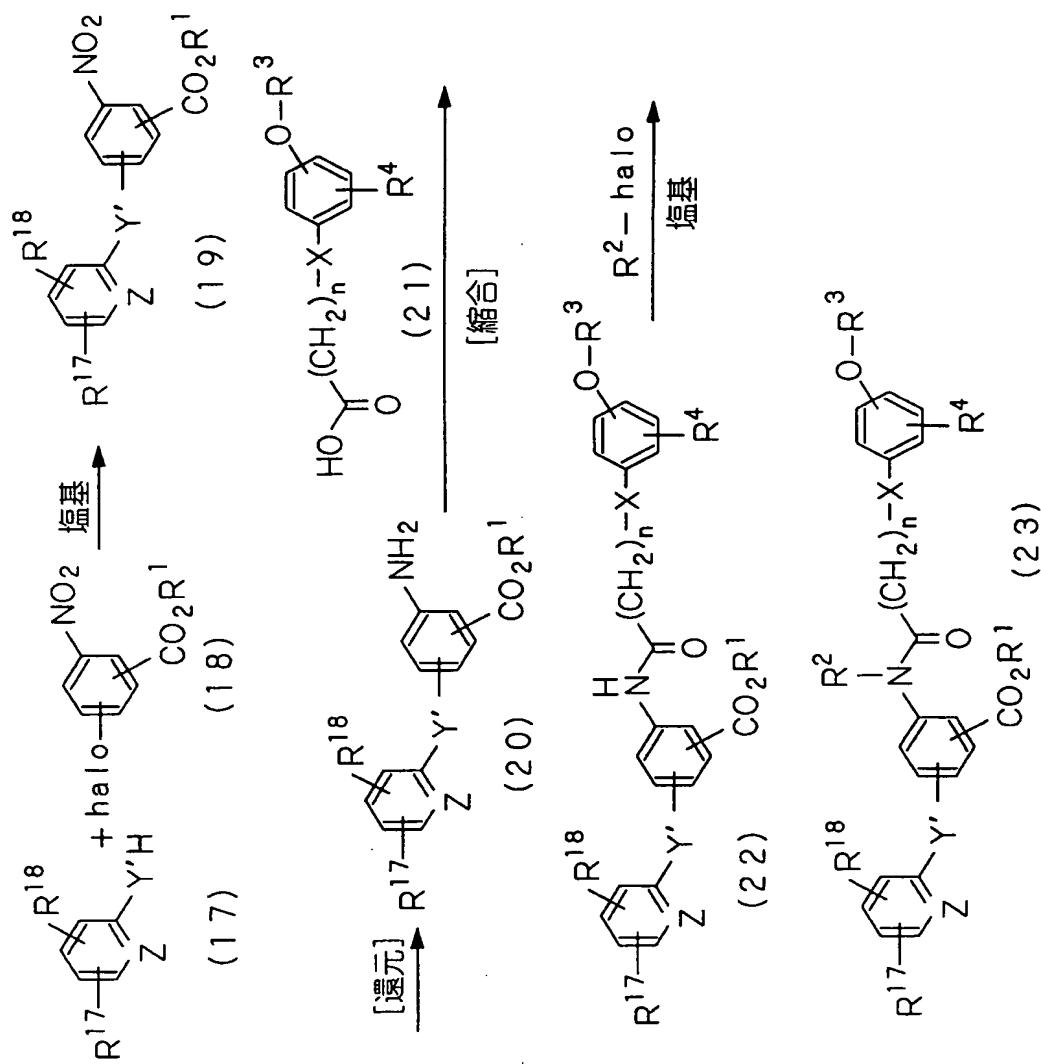
式(16)の化合物は、A'がS(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>2</sub>OMeである式(1)の化合物をメタノールなどの低級アルコールとテトラヒドロフランなどの極性溶媒の混合溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下に反応させて得ることができる。

なお、R<sup>1</sup>がアルキル基であり、R<sup>4</sup>がアルコキシカルボニル基であり、又はR<sup>3</sup>がアルコキシカルボニルアルキル基である本発明化合物は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>4</sup>がカルボキシル基であり、又はR<sup>3</sup>がカルボキシアルキル基である本発明の化合物に導くことができる。

また、A'がSR<sup>15</sup>である本発明の化合物は、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、メタクロロ過安息香酸などの酸化剤で酸化してA'がSOR<sup>15</sup>又はSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>である本発明化合物に導くことができる。

## 2) Aが式(2)又は式(3)で表される基である場合

例として上記式(1)におけるAが式(2)で表される基である場合について述べる。式中の記号は前記と同意義であり、haloはハロゲン原子、Rは水素原子を除くR<sup>2</sup>である。



式(17)の化合物と式(18)のニトロ化合物を塩基存在下、及び触媒量の銅粉末の存在下又は非存在下、適当な溶媒中、0°Cから150°Cの間の温度にて攪拌し、式(19)の化合物を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基などが用いられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

必要に応じて、式(19)の化合物を低級アルキルハロゲン化物と塩基存在下、適当な溶媒中、0°Cから100°Cの間の温度にて攪拌し、R<sup>17</sup>が水素原子又はアルコキシカルボニル基を含む基、R<sup>18</sup>が水素原子又はアルコキシカルボニル基、R<sup>1</sup>がアルキル基である式(19)の化合物を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウムなどが用いられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

次いで、カルボキシル基を含まない式(19)の化合物のニトロ基をアミノ基に還元して式(20)の化合物を得る。還元方法としては塩化アンモニウム、塩酸又は酢酸などの酸存在下での鉄又はスズなどの金属及び金属塩を用いた還元、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金などの触媒を用いた接触還元、パラジウム-炭素触媒存在下ギ酸アンモニウムによる還元などが挙げられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

ここで得られた式(20)の化合物を式(21)のカルボン酸と縮合させ、式(22)の本発明の化合物を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(21)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式(20)の化合物と塩基存在下反応させることによっても式(22)の本発明の化合物を得ることができる。

塩基としてはビリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

式(22)の化合物のアルキル化は強塩基存在下で行われ、アミドの窒素原子がアルキル化された本発明化合物(23)を得ることができる。Y'がNHである式(22)の化合物の場合は、R<sup>2</sup>がアルキル基、Y'がN-アルキルである本発明化合物が得られる。ここでの塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

R<sup>1</sup>がアルキル基、R<sup>17</sup>が水素原子又はアルコキシカルボニル基を含む基、R<sup>18</sup>が水素原子又はアルコキシカルボニル基である式(22)及び式(23)の本発明の化合物は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>17</sup>が水素原子又はカルボキシル基を含む基、R<sup>18</sup>が水素原子又はカルボキシル基である本発明の化合物に導くことができる。

上記式(1)におけるAが式(3)で表される基である本発明の化合物も式(2)で表される基におけるYがOである場合の製造法と同様の操作により製造することができる。

式(1)で表される化合物又はその医薬上許容される塩は、上記VEGF受容体拮抗剤として、特にVEGFが関与する疾患の治療薬及びその製造において使用される。本発明のVEGF受容体拮抗剤は、VEGF受容体へのリガンド(VEGF)の結合を阻害することによりVEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害し、血管新生を阻害するものであり、またVEGFによる血管透過性亢進を阻害するものである。

ここで、VEGFが関与する疾患及び病的状態とは、例えば、糖尿病性網膜症及びその他の網膜症、慢性関節リウマチ、 固形腫瘍、虚血再灌流傷害関連の脳浮腫及び損傷、乾癬、アテローム硬化、後水晶体纖維増殖、血管新生線内障、加齢性黄斑変性、甲状腺過形成(グレーブス病を含む)、慢性炎症、肺炎、ネフローゼ症候群、腫瘍免疫機能低下、腹水貯留、心内膜液滲出(心膜炎に関係するもの

など) 及び胸水貯留などが挙げられる。

以上のうち特に下記の疾患では、VEGFの阻害による病態の改善が報告されている。

### ①糖尿病性網膜症及び他の網膜症

糖尿病性網膜症は、長期間高血糖状態にさらされたことにより引き起こされた網膜血管の異常により、網膜や硝子体に多彩な病変を形成する疾患であり、病状の進行に伴い眼球内の異常血管新生と出血により失明に至ることが知られている。一方、糖尿病患者において眼球内のVEGFレベルの上昇と眼球内の異常な血管新生との間に正の相関関係があることが報告されている (New Engl.J.Med.、第331巻、第1480頁-第1487頁、1994年)。また、サルの網膜症モデルにおいて抗VEGF中和モノクローナル抗体の眼内投与によりVEGF活性を抑制すると血管新生が抑制されること (Arch.Ophthalmol.、第114巻、第66頁-第71頁、1996年)、マウスの網膜症モデルにおいてVEGFのシグナル伝達阻害剤の投与により網膜血管新生が抑制されること (Am.J.Pathol.、第156巻、第697頁-第707頁、2000年) が報告されている。以上より、VEGF受容体拮抗剤は、糖尿病性網膜症および他の虚血性網膜症に有効と考えられる。

### ②慢性関節リウマチ

慢性関節リウマチ患者の血清VEGF値は健常人に比べ有意に高値であり、病巣局所においてVEGFの産生が増大していることが報告されており (J.Immunol.、第152巻、第4149頁-第4156頁、1994年)、病態の形成にVEGFが深く関与していることが示唆されている。また、マウスコラーゲン関節炎モデルでは、抗VEGF抗血清投与による病態改善作用が報告されている (J.Immunol.、第164巻、第5922頁-第5927頁、2000年)。

### ③ 固形腫瘍

VEGFは、悪性腫瘍血管の新生においても重要な役割を果たしていると考え

られている (Biochem.Biophys.Res.Commun.、第161巻、第851頁—第858頁、1989年)。

VEGFは、グリオーマ、悪性リンパ腫、下垂体腺腫、髄膜腫などの脳腫瘍、メラノーマ、大腸癌、卵巣癌、肺癌、食道癌、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、カボジ肉腫および肺腺癌等多くの固体悪性腫瘍でその産生が亢進していることが知られている (Nature、第362巻、第841頁—第844頁、1993年、Biochem.Biophys.Res.Commun.、第183巻、第1167頁—第1174頁、1992年)。腫瘍細胞から分泌されたVEGFは、血管内皮細胞に特異的に存在するチロシンキナーゼ型受容体と結合することにより血管内皮細胞を増殖させ、腫瘍血管新生の誘導による腫瘍の増殖又は転移に関与していると考えられている (Oncogene、第5巻、第519頁—第524頁、1990年；Science、第255巻、第989頁—第991頁、1992年)。

グリオblastoma、横紋筋肉腫及び平滑筋肉腫のヌードマウス移植モデルにおいて、抗VEGFモノクローナル抗体の投与によって腫瘍増殖が抑制されることが報告されており (Nature、第362巻、第841頁—第844頁、1993年)、VEGF受容体拮抗剤は、種々の固体腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されている。

#### ④虚血再灌流障害関連の脳浮腫及び損傷

VEGFは、その血管透過性亢進作用による浮腫の発生に関与すると考えられており、マウス脳虚血モデルにおいて、マウスVEGF受容体タンパク [mFlt (1-3)]とIgGの融合タンパクの投与による脳浮腫及び損傷の抑制が報告されている (J.Clin.Invest.、第104巻、第1613頁—第1620頁、1999年)。

本発明の化合物は、VEGF受容体拮抗剤、VEGFが関与する疾患の治療薬などの用途に用いられるときには、経口又は非経口的に投与することができる。

その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術

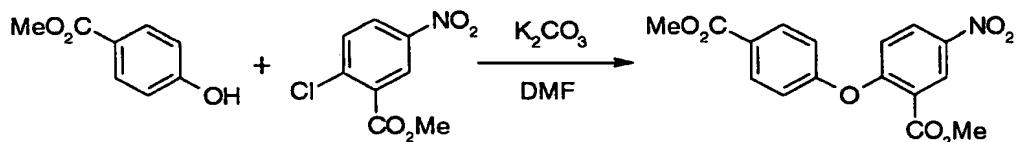
(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1~2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

### 実施例

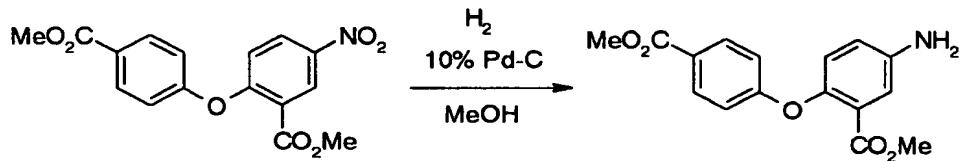
#### [実施例1]

4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 35.5 g 及び2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 50.2 g をN, N-ジメチルホルムアミド(DMF) 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 48.4 g を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル(融点: 103~105°C) 67.7 gを得た(下記反応式(24))。



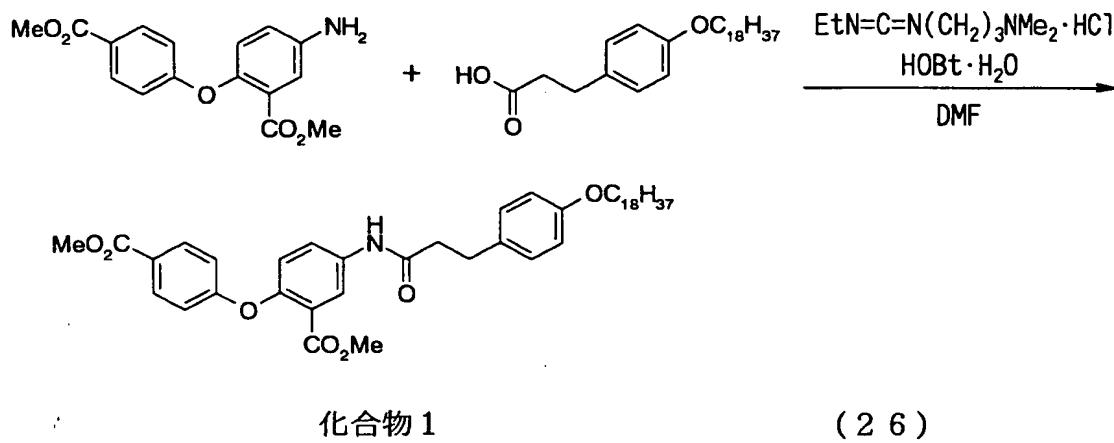
(24)

上記反応式（24）で得た化合物 11.6 g をメタノール 300 ml に懸濁させた混合物に、10%パラジウム－炭素 1.00 g を加えて水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：3にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-アミノ安息香酸メチルエステル（融点：144～146°C）8.53 gを得た（下記反応式（25））。



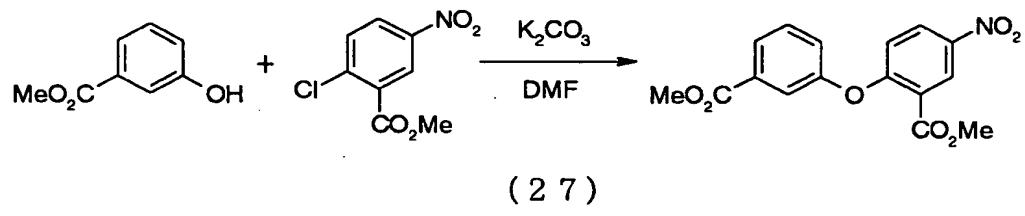
(25)

上記反応式（25）で得た化合物 3.88 g 、3-(4-オクタデシルオキシフェニル)プロピオン酸 5.40 g 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt · H<sub>2</sub>O) 2.37 g 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロビル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 4.95 g の混合物に N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml を加え、80°Cにて7時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物 1（融点：93～95°C）5.02 gを得た（下記反応式（26））。



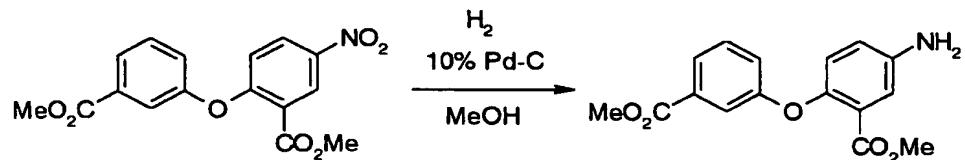
## [実施例 2]

3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 35.3 g 及び 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 50.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 400 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 48.1 g を加え、80 °Cにて3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル（融点：97～99 °C）75.4 gを得た（下記反応式（27））。



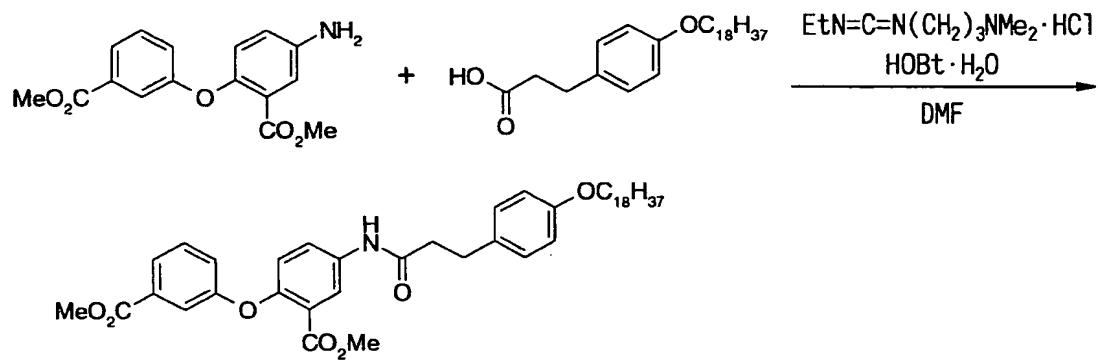
上記反応式（27）で得た化合物 75.1 g をメタノール 1500 ml に懸濁させた混合物に、10%パラジウム-炭素 6.53 g を加えて水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成

物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=20:1にて溶出）にて精製し、5-アミノ-2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)安息香酸メチルエステル（黄色粘性物質）68.1 gを得た（下記反応式（28））。



(28)

上記反応式（28）で得た化合物 2.09 g、3-(4-オクタデシルオキシフェニル)プロピオン酸 2.90 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.06 g 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.01 g の混合物に N, N-ジメチルホルムアミド 25 ml を加え、80°C にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=20:1にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物 2（融点：90~92°C）3.45 gを得た（下記反応式（29））。

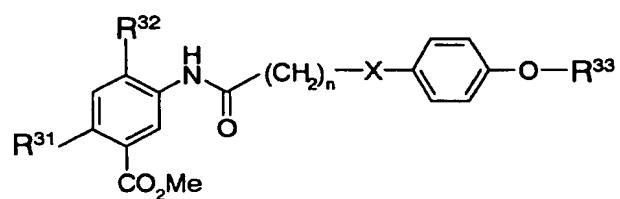


化合物 2

(29)

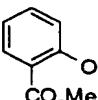
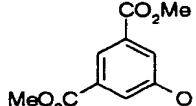
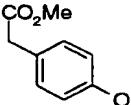
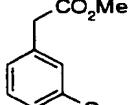
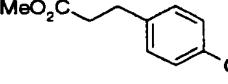
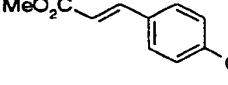
## [実施例 3 ]

実施例 1 及び実施例 2 と同様の操作により、一般式 (30) で表され、R<sup>31</sup>～R<sup>33</sup>、n 及びXが表 1 又は表 2 に示す構造の化合物 3～化合物 14 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 1 又は表 2 に示す。



(30)

表 1

	$R^{31}$	$R^{32}$	$n$	$X$	$R^{33}$	融点(°C)
化合物 3		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	51-53
化合物 4		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	144.5-146
化合物 5		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	71-73
化合物 6		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	106-110
化合物 7		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	96-98
化合物 8		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	111-113

$X= '-'$ は単結合を示す。

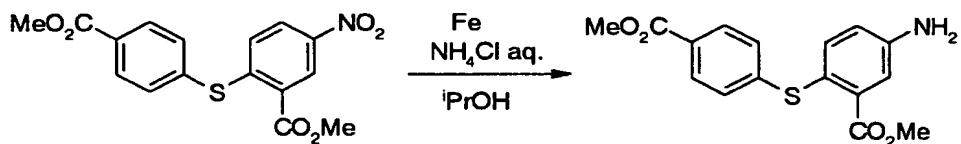
表 2

	$R^{31}$	$R^{32}$	$n$	$X$	$R^{33}$	融点(°C)
化合物 9		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	116-118
化合物 10	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	96-98
化合物 11	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	90.5-91.5
化合物 12	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	101-104
化合物 13		H	1	—	$C_{18}H_{37}$	114-115
化合物 14		H	3	O	$C_{16}H_{33}$	94-96

$X= '-'$ は単結合を示す。

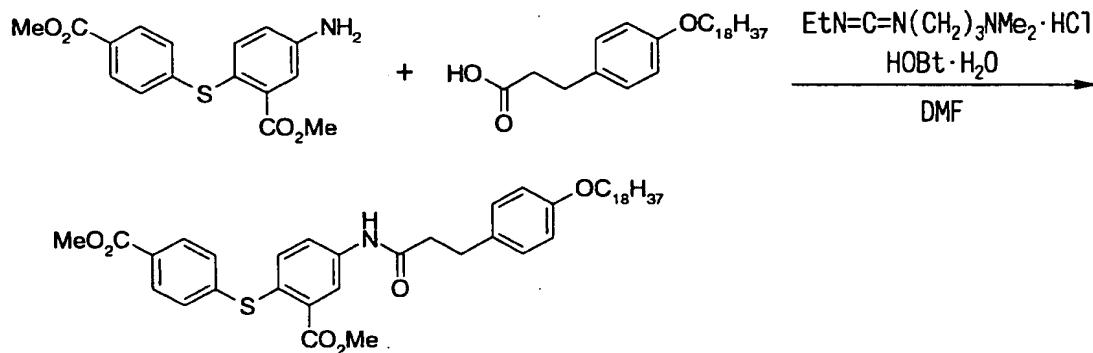
## [実施例 4 ]

実施例 1 の反応式 (24) と同様の操作により得られた 2-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 1.09 g 及び鉄粉 1.75 g の混合物にイソプロピルアルコール 3 ml 及び塩化アンモニウム水溶液 (塩化アンモニウム 0.05 g 、水 0.95 ml) を加え、85°C にて 10 分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えてセライトにてろ過、引き続きクロロホルムにて洗浄した。ろ液及び洗液を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して、5-アミノ-2-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ) 安息香酸メチルエステル (黄色粘性物質) 0.996 g を得た (下記反応式 (31))。



(31)

実施例 1 の反応式 (26) と同様の操作により、上記反応式 (31) で得た化合物から化合物 15 (融点: 115~117°C) を得た (下記反応式 (32))。

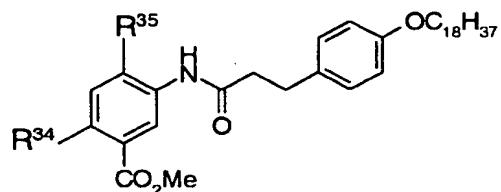


化合物 15

(32)

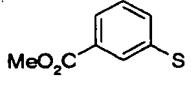
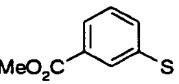
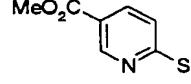
## [実施例 5 ]

実施例 4 と同様の操作により、一般式 (33) で表され、R<sup>34</sup>及びR<sup>35</sup>が表3に示す構造の化合物16～化合物18を得た。これらの化合物の融点も併せて表3に示す。



(33)

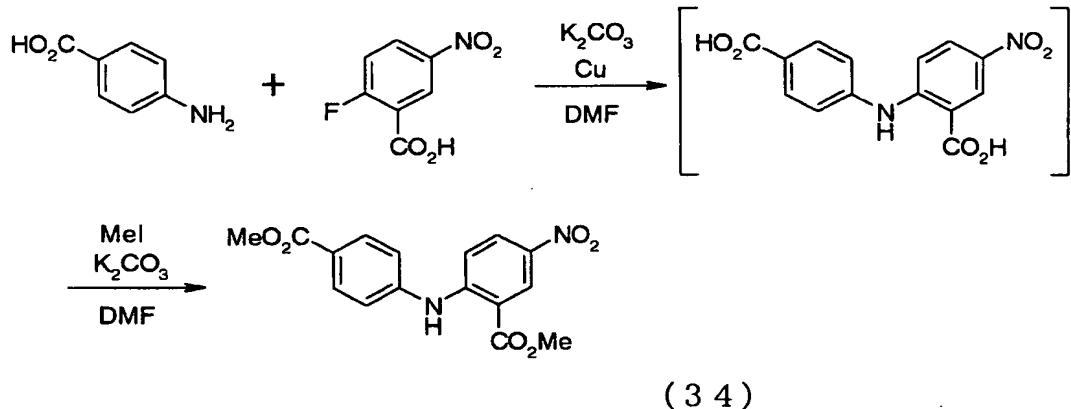
表3

	R <sup>34</sup>	R <sup>35</sup>	融点(°C)
化合物 16		H	89-91
化合物 17	H		117-119
化合物 18		H	105-107

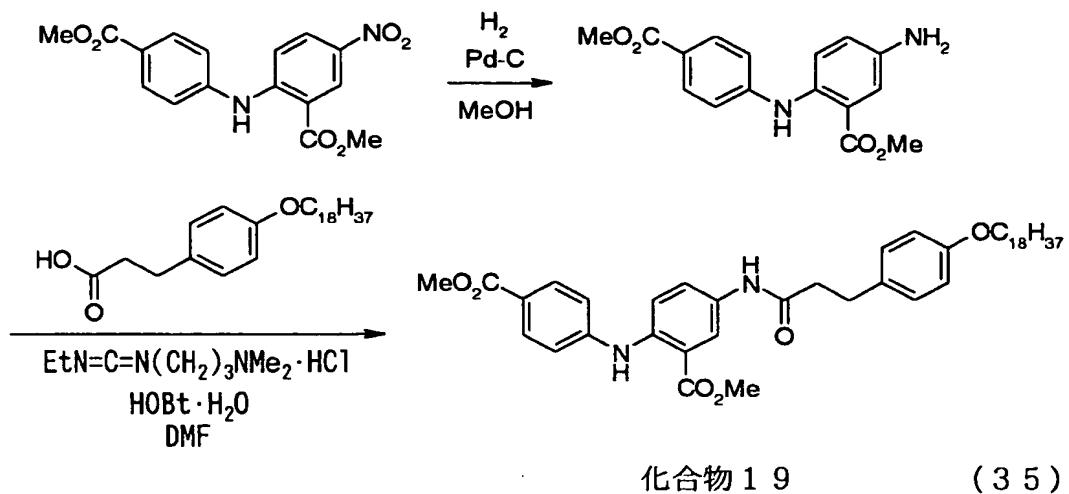
## [実施例 6 ]

4-アミノ安息香酸 11.4 g 及び 2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 15.4 g を N, N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 2.9 g 及び銅粉末 0.462 g を加え、100°Cにて1時間、120°Cにて3時間、140°Cにて8時間攪拌した。反応液に水及び塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ取して粗生成物 20.6 g を得た。

上記粗生成物 20.6 g を N, N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 14.1 g 及びヨウ化メチル 19.3 g を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁後、ろ過して 5-ニトロ-2, 4'-イミノ二安息香酸ジメチルエステル（融点：205～206°C） 13.5 g を得た（下記反応式（34））。

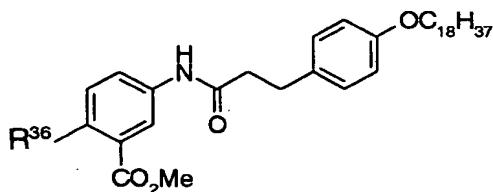


実施例 1 の反応式（25）及び反応式（26）と同様の操作により、上記反応式（34）で得た化合物から化合物 19（融点：128～130°C）を得た（下記反応式（35））。



## [実施例 7]

実施例 6 と同様の操作により、一般式 (36) で表され、R<sup>36</sup>が表4に示す構造の化合物 20 及び化合物 21 を得た。これらの化合物の融点も併せて表4に示す。



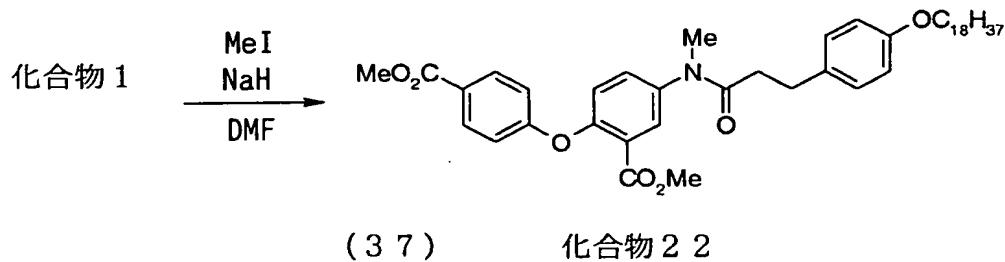
(36)

表 4

	$R^{36}$	融点 (°C)
化合物 20		115-117
化合物 21		119-121

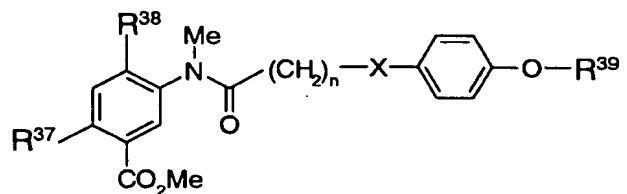
## [実施例 8]

524 mgの化合物1をN, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム (60%) 45 mg、引き続きヨウ化メチル 211 mg を加え、室温にて90分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2にて溶出) にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物22 (融点: 60~62°C) 330 mgを得た (下記反応式 (37))。



## [実施例 9 ]

化合物 3、化合物 10、化合物 14 及び化合物 19 を用いて実施例 8 と同様の操作を行い、一般式 (38) で表され、R<sup>37</sup>～R<sup>39</sup>、n 及び X が表 5 に示す構造の化合物 23～化合物 26 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 5 に示す。



(38)

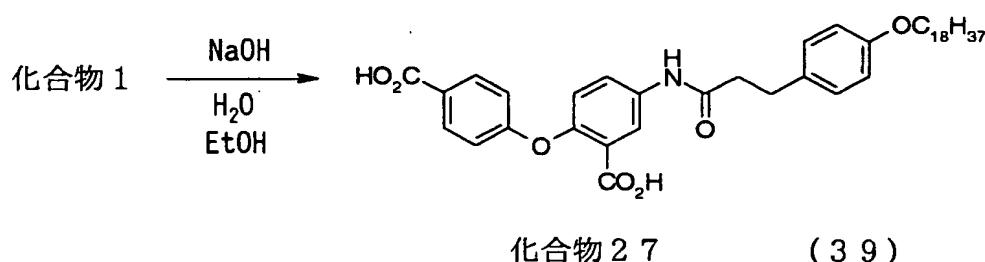
表 5

	R <sup>37</sup>	R <sup>38</sup>	n	X	R <sup>39</sup>	融点 (°C)
化合物 23		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	33-34
化合物 24	H		2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	77-79
化合物 25		H	3	O	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	78-80
化合物 26		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	73-75

X=「-」は単結合を示す。

### 〔寒施例 10〕

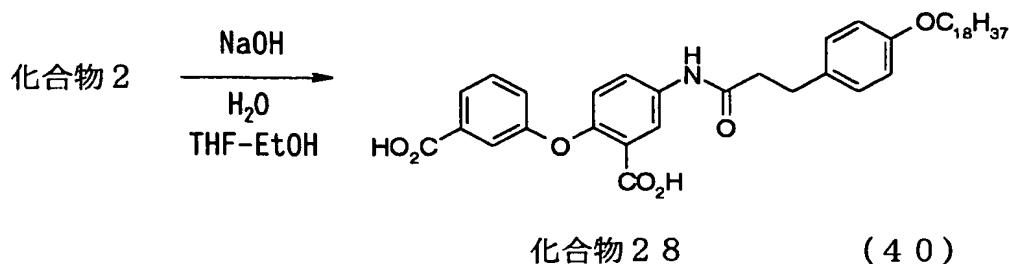
4.17 g の化合物 1 をエタノール 40 ml に懸濁させた混合物に、水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 2.38 g、水 40 ml）を加えて 80 °C にて 3.5 時間攪拌した。反応液に 5 % 塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られた固体を 50 ~ 70 °C にて減圧乾燥し、化合物 27（融点：213 ~ 215 °C）3.64 g を得た（下記反応式（39））。



ここで得られた化合物27の示差熱分析の結果、95°Cにて融解を伴わない吸熱ピークが観察され、170°Cにて融解を伴わない吸熱ピークが観察され、210°Cにて融解に伴う吸熱ピークが観察された。上記実施例で得られた化合物27の25°C、120°C及び185°Cにおける粉末X線回折パターンが異なることから、化合物27には3つの結晶多形が存在することが確認された。

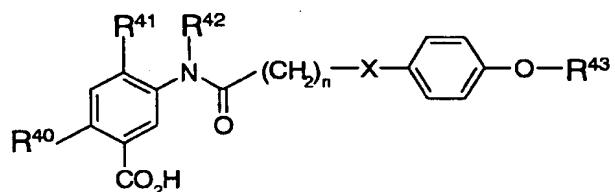
### 【实施例 11】

6.40 gの化合物2をテトラヒドロフラン(THF) 60 ml 及びエタノール 60 mlに懸濁させた混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム 3.69 g、水 60 ml)を加えて 60°C にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 10% 塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物28(融点: 201~205°C) 6.00 gを得た(下記反応式(40))。



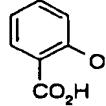
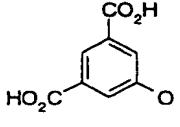
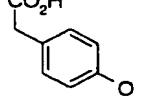
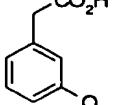
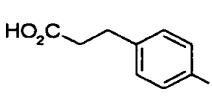
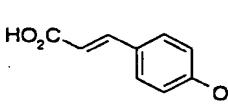
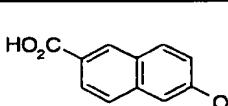
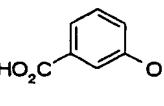
### [実施例 1 2]

化合物3～化合物26を用いて実施例10及び実施例11と同様の操作を行い、一般式(41)で表され、 $R^{40} \sim R^{43}$ 、n及びXが表6ないし表8に示す構造の化合物29～化合物52を得た。これらの化合物の融点も併せて表6ないし表8に示す。



(41)

表 6

	$R^{40}$	$R^{41}$	$R^{42}$	$n$	$X$	$R^{43}$	融点(°C)
化合物 29		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	184-186
化合物 30		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	248-254
化合物 31		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	170-173
化合物 32		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	163-167
化合物 33		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	156-160
化合物 34		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	200-208
化合物 35		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	215-225
化合物 36	H		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	212-216

$X= '-'$ は単結合を示す。

表7

	R <sup>40</sup>	R <sup>41</sup>	R <sup>42</sup>	n	X	R <sup>43</sup>	融点(°C)
化合物 37	H		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	289-291
化合物 38	H		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	214-219
化合物 39		H	H	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	212-217
化合物 40		H	H	3	O	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	200-205
化合物 41		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	198-203
化合物 42		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	194-198
化合物 43	H		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	246-248
化合物 44		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	221-223

X=「—」は単結合を示す。

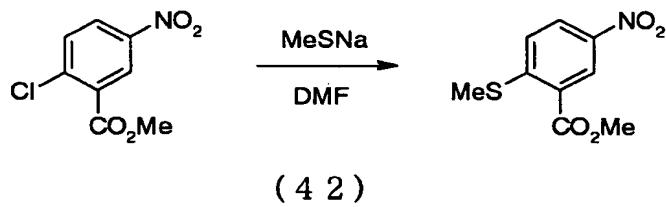
表 8

	$R^{40}$	$R^{41}$	$R^{42}$	$n$	$X$	$R^{43}$	融点(°C)
化合物 45		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	230-235
化合物 46		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	235-240
化合物 47		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	247-252
化合物 48		H	Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	96-99
化合物 49		H	Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	56-61
化合物 50	H		Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	125-130
化合物 51		H	Me	3	O	$C_{16}H_{33}$	127-129
化合物 52		H	Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	172-177

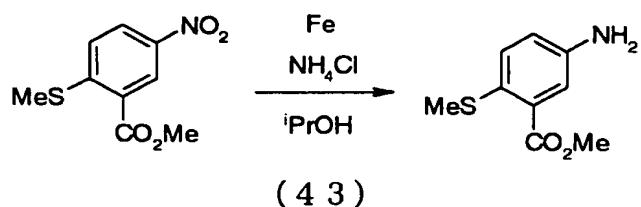
$X=「-」$ は単結合を示す。

## [実施例 13]

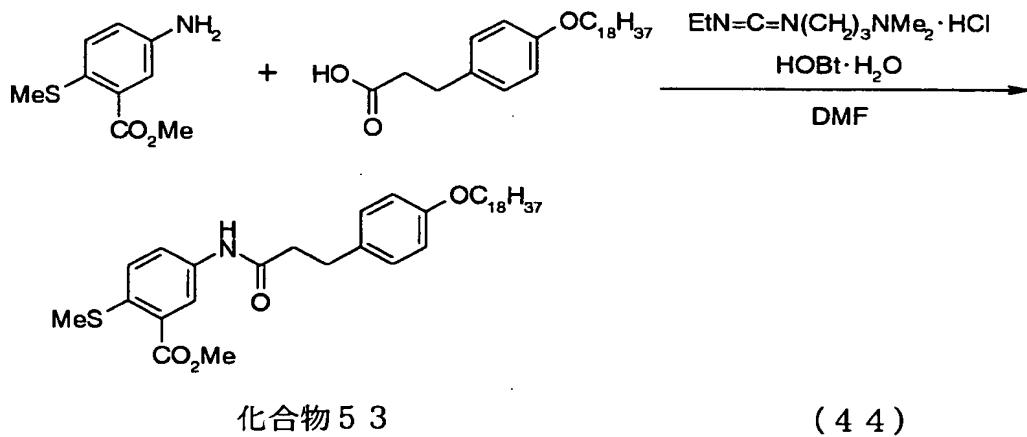
2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 10.02 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解した溶液に氷冷下、15%メチルメルカプタンナトリウム塩水溶液 23.92 g を滴下し、30分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、2-メチルチオ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル（融点：126.5～127.5°C）8.76 g を得た（下記反応式（42））。



上記反応式（42）で得た化合物 8.71 g 及び鉄粉 21.41 g の混合物にイソブロピルアルコール 20 ml 及び塩化アンモニウム水溶液（塩化アンモニウム 0.62 g、水 11.5 ml）を加え、85°Cにて10分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えてセライトにてろ過、引き続きクロロホルムにて洗浄した。ろ液及び洗液を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸メチルエステル（融点：96～98°C）7.38 g を得た（下記反応式（43））。



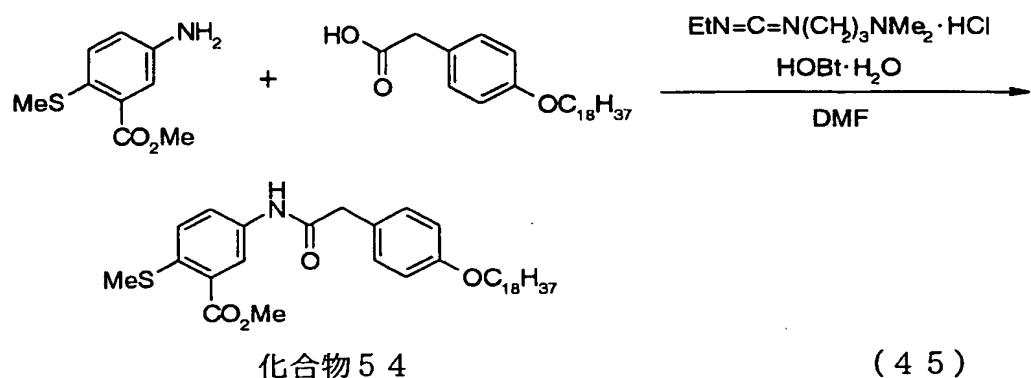
上記反応式(43)で得た化合物2.00 g、3-(4-オクタデシルオキシフェニル)プロピオン酸4.24 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物2.06 g及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩3.89 gの混合物にN,N-ジメチルホルムアミド200 mlを加え、80°Cにて7時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、化合物53(融点:115~120°C)3.87 gを得た(下記反応式(44))。



### [実施例 1 4 ]

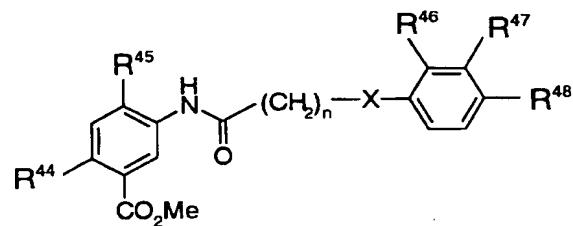
上記反応式(43)で得た化合物 1.50 g 及び 4-オクタデシルオキシフェニル酢酸 3.08 g を N, N-ジメチルホルムアミド 70 ml に溶解した溶液に 1-ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.23 g 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロビル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.92 g を加え、80°Cにて2.5時間攪拌した。反応液を氷水に注いで析出した固体をろ取して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：ヘキサン=8:1:1にて溶出）にて精製後、クロロホルム-メタノールにて再結晶し、化合物54（融点：121~123°C）2.59 gを得た（下記反応式（45））。



[実施例 15]

実施例13と同様の操作により、一般式（46）で表され、R<sup>44</sup>~R<sup>48</sup>、n及びXが、表9ないし表11に示す構造の化合物55~化合物89を得た。それらの融点も表9ないし表11に併せて示す。



(46)

表9

	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	n	X	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	R <sup>48</sup>	融点(℃)
化合物 55	MeS	H	2	—	H	H	OC <sub>20</sub> H <sub>41</sub>	112-114
化合物 56	MeS	H	2	—	H	H	OC <sub>22</sub> H <sub>45</sub>	115-117
化合物 57	MeS	H	2	—	H	OMe	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	113-115
化合物 58	MeS	H	2	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	162-166
化合物 59	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Me	132-136
化合物 60	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Et	110-113
化合物 61	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> Me	112-115
化合物 62	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO <sub>2</sub> Me	106-109
化合物 63	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> Me	108-110
化合物 64	MeS	H	2	—	H	H		154-157
化合物 65	MeS	H	2	—	H	H		138-158

X=「—」は単結合を示す。

表10

	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	n	X	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	R <sup>48</sup>	融点(°C)
化合物 66	MeS	H	1	—	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	114-115
化合物 67	MeS	H	1	—	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	110-112
化合物 68	MeS	H	1	—		H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	107-109
化合物 69	MeS	H	1	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	162-165
化合物 70	MeS	H	1	—	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	160-163
化合物 71	MeS	H	1	—	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	H	174-176
化合物 72	MeS	H	1	O	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	88-90
化合物 73	MeS	H	3	O	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	109-111
化合物 74	MeS	H	5	O	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	121-123
化合物 75	MeS	H	7	O	H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	110-115
化合物 76	MeS	H	9	O	H	H	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	96-97
化合物 77	MeS	H	11	O	H	H	OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	102-105
化合物 78	MeS	H	3	O	CO <sub>2</sub> Me	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	105-107
化合物 79	MeS	H	5	O	CO <sub>2</sub> Me	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	83-85
化合物 80	MeS	H	7	O	CO <sub>2</sub> Me	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	83-86

X=「—」は単結合を示す。

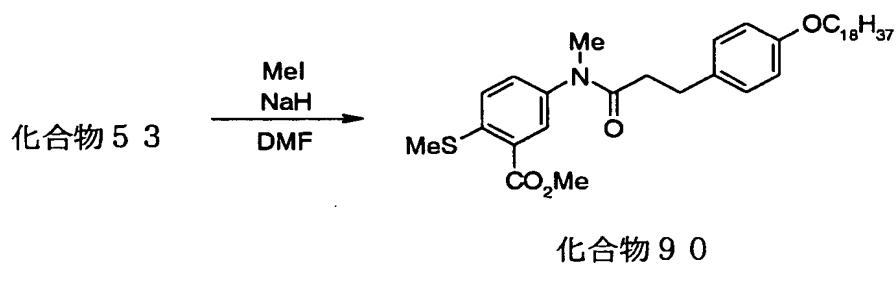
表11

	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	n	X	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	R <sup>48</sup>	融点(°C)
化合物 81	MeS	H	0	CH=CH	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	113-115
化合物 82	EtS	H	1	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	108-110
化合物 83	PrS	H	1	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	100-101.5
化合物 84	MeO <sub>~</sub> O <sub>~</sub> S	H	1	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	93.5-97.5
化合物 85	MeO <sub>~</sub> O <sub>~</sub> S	H	1	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	79.5-80.5
化合物 86	H	MeS	2	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	103-105
化合物 87	H	EtS	2	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	93-97
化合物 88	H	PrS	2	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	89-90
化合物 89	H	PhCH <sub>2</sub> S	2	-	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	97-.99

X=「-」は単結合を示す。

## [実施例 16]

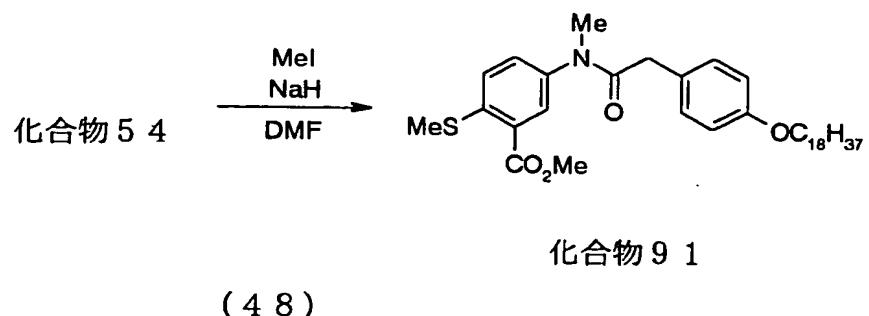
1.20 g の化合物 5 3 を N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解した溶液に氷冷下、ヨウ化メチル 250  $\mu$ l 及び油性水素化ナトリウム (60%) 120 mg を加えて室温にて 2 時間攪拌した。さらにヨウ化メチル 500  $\mu$ l 及び油性水素化ナトリウム (60%) 120 mg を加えて室温にて 3. 5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : クロロホルム = 1 : 1 : 1 にて溶出) にて精製し、化合物 9 0 (融点 : 65.5 ~ 66.5 °C) 867 mg を得た (下記反応式 (47))。



(47)

## [実施例 17]

6.60 g の化合物 5 4 を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解した溶液にヨウ化メチル 1.5 ml 及び油性水素化ナトリウム (60%) 678 mg を加えて室温にて 2. 5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 にて溶出) にて精製し、化合物 9 1 (融点 : 60 ~ 69 °C) 5.29 g を得た (下記反応式 (48))。



## [実施例 1 8]

それぞれ対応する試薬を用いて実施例 1 6 又は実施例 1 7 と同様の操作を行い、化合物 5 3 を原料として、一般式 (4 9) で表され、R<sup>49</sup>～R<sup>51</sup>、n 及びXが表 1 2 に示す構造の化合物 9 2～9 5 を得た。また、化合物 7 3、化合物 8 1～化合物 8 5 を原料として用いて実施例 1 6 又は実施例 1 7 と同様の操作を行い、一般式 (4 9) で表され、R<sup>49</sup>～R<sup>51</sup>、n 及びXが表 1 2 に示す構造の化合物 9 6～化合物 1 0 1 を得た。これらの化合物の融点も表 1 2 に併せて示す。

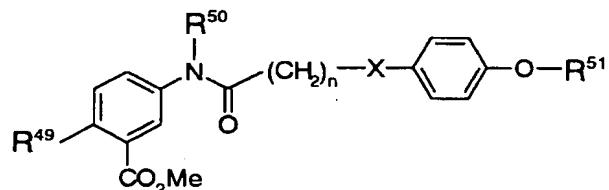


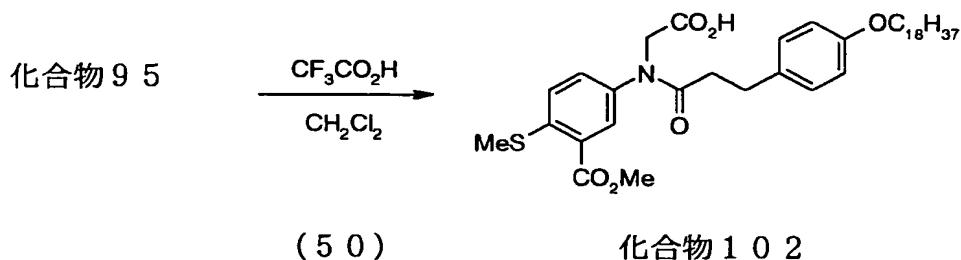
表 1 2

	R <sup>49</sup>	R <sup>50</sup>	n	X	R <sup>51</sup>	融点(°C)
化合物 92	MeS	Et	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	48-51
化合物 93	MeS	CH <sub>2</sub> — 	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	52-53
化合物 94	MeS	CH <sub>2</sub> Ph	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	80-82
化合物 95	MeS	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	55-57
化合物 96	MeS	Me	3	O	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	79-81
化合物 97	MeS	Me	0	CH=CH	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	103-106
化合物 98	EtS	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	50-51.5
化合物 99	PrS	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	57-58
化合物 100	MeO—O—S	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	70-74.5
化合物 101	MeO—O—S	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	48.5-50.5

X=「—」は単結合を示す。

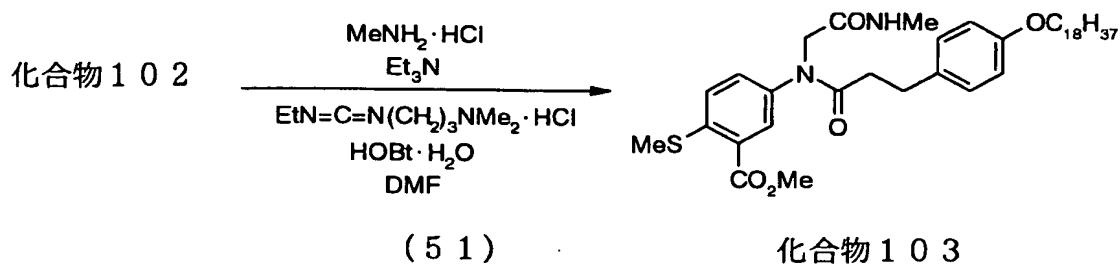
## [実施例 19]

777 mg の化合物 9 5 を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル = 3 : 2 にて溶出）にて精製し、化合物 102（融点：102~106°C）750 mg を得た（下記反応式（50））。



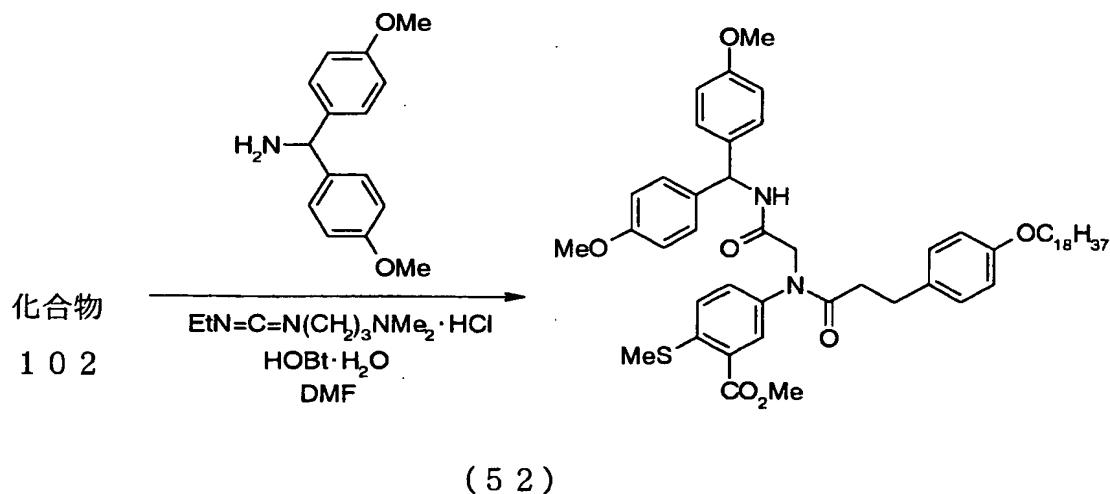
## [実施例 20]

200 mg の化合物 102 を N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解した溶液に、メチルアミン塩酸塩 60 mg 及びトリエチルアミン 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解した溶液を加え、引き続き 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 82 mg 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロビル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 117 mg を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル = 4 : 1 にて溶出）にて精製し、化合物 103（融点：119~121°C）135 mg を得た（下記反応式（51））。

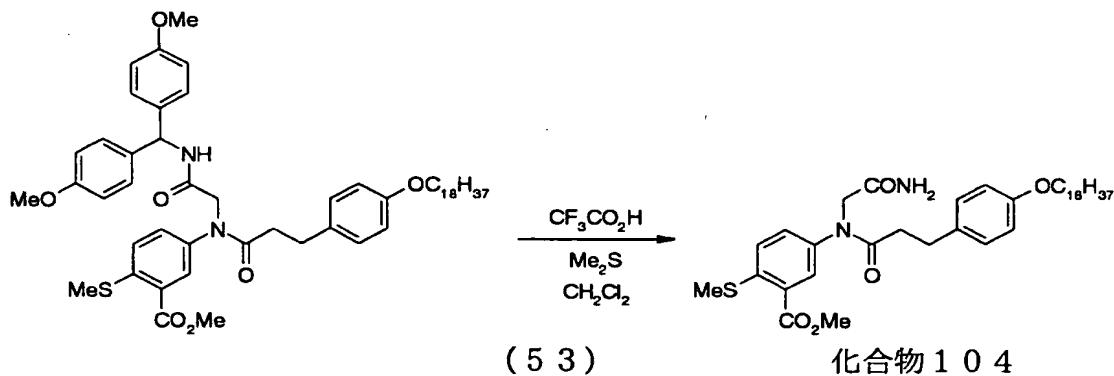


## [実施例 21]

900 mg の化合物 102 を N, N-ジメチルホルムアミド 25 ml に溶解した溶液に 1, 1-ジ (p-アニシル) メチルアミン 351 mg 、 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 278 mg 及び 1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 526 mg を加えて 80 °C にて 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 3 : 1 にて溶出) にて精製し、1, 1-ジ (p-アニシル) メチルアミド化合物 (融点 : 127 ~ 129 °C) 808 mg を得た (下記反応式 (52))。

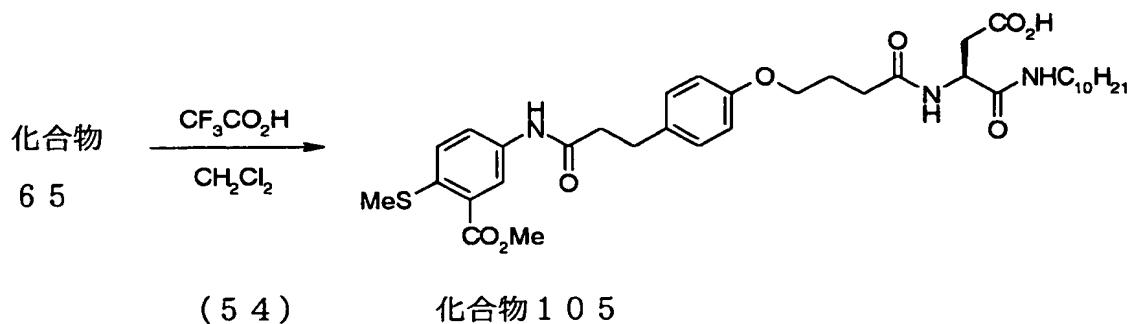


式(52)で得た化合物498mgを塩化メチレン10mlに溶解した溶液にジメチルスルフィド1.3ml及びトリフルオロ酢酸8mlを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:9にて溶出)にて精製し、化合物104(融点:113~116°C)367mgを得た(下記反応式(53))。



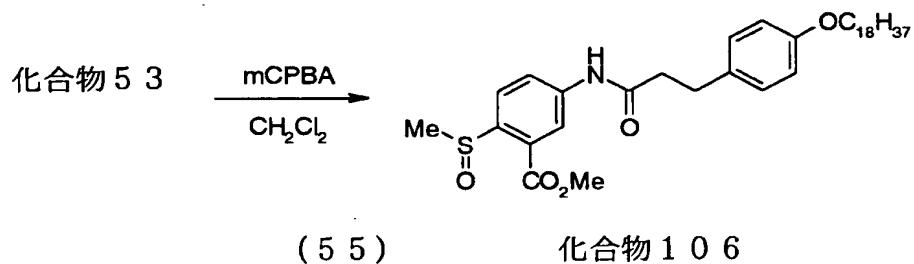
### [实施例 22]

383 mg の化合物 65 を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 5 : 1 にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物 105（融点：165 ~ 167 °C）302 mg を得た（下記反応式（54））。



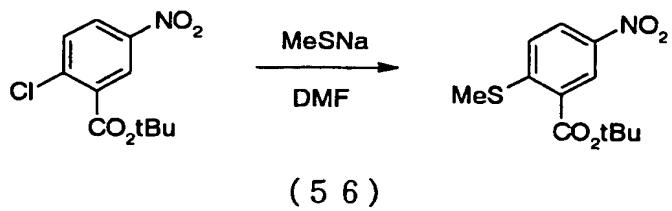
### [実施例 2 3]

800 mg の化合物 5 3 を塩化メチレン 50 ml に懸濁させた混合物にメタクロロ過安息香酸 (mC P B A) 290 mg を加えて室温にて 1 時間攪拌した。さらにメタクロロ過安息香酸 33 mg を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1 にて溶出) にて精製し、化合物 106 (融点 : 65~67°C) 697 mg を得た (下記反応式 (55))。

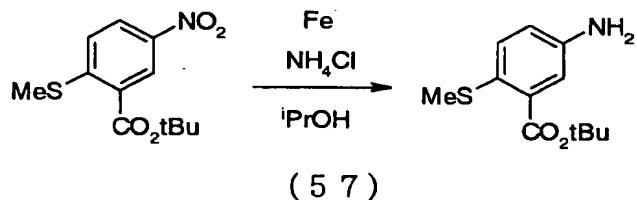


### [実施例 2 4 ]

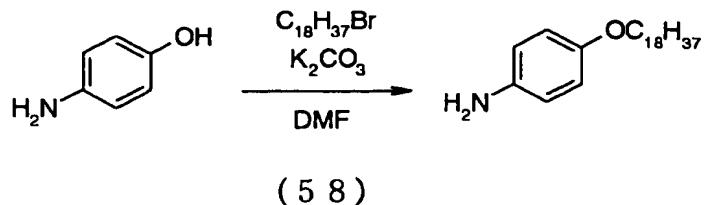
2-クロロ-5-ニトロ安息香酸t-ブチルエステルを用いて、実施例13の反応式(42)で述べた方法と同様の操作を行い、2-メチルチオ-5-ニトロ安息香酸t-ブチルエステル(融点:112~113°C)を得た(下記反応式(56))。



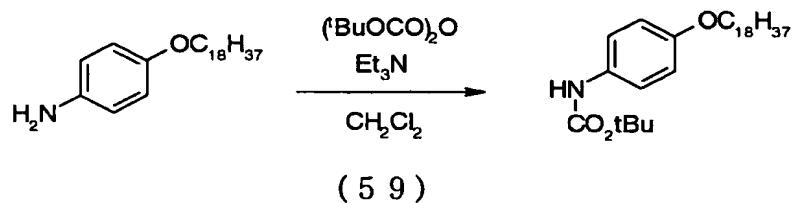
上記反応式（56）で得た化合物を用いて、実施例13の反応式（43）で述べた方法と同様の操作を行い、5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸 $\tau$ -ブチルエステル（融点：76～78°C）を得た（下記反応式（57））。



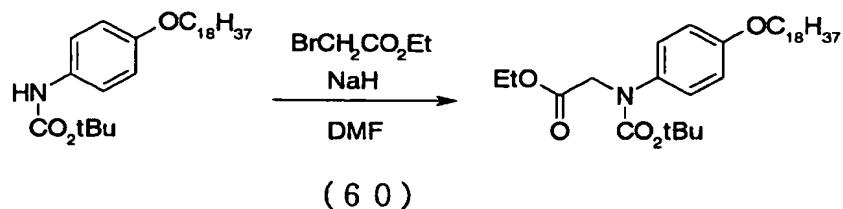
4-アミノフェノール 15.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 28.5 g を加えた後、80°Cにて1-ブロモオクタデカン 46.0 g を加え、80°Cにて3.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム=5:1:1～1:1:1にて溶出）にて精製後、クロロホルム-メタノールにて再結晶し、4-オクタデシリオキシアニリン（融点：95～97°C） 20.28 g を得た（下記反応式（58））。



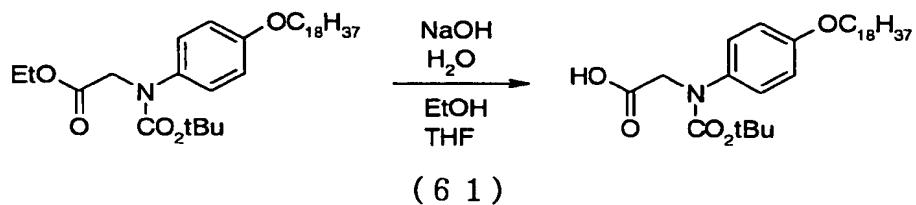
上記反応式（58）で得た化合物 15.0 g を塩化メチレン 500 ml に溶解した溶液にトリエチルアミン 8.4 g 及び二炭酸ジーエーテル 11.8 g を加え、室温にて 15. 5 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム = 3 : 1 : 1 にて溶出）にて精製し、N-t-ブトキシカルボニル-4-オクタデシルオキシアニリン（融点：66～67°C） 12.53 g を得た（下記反応式（59））。



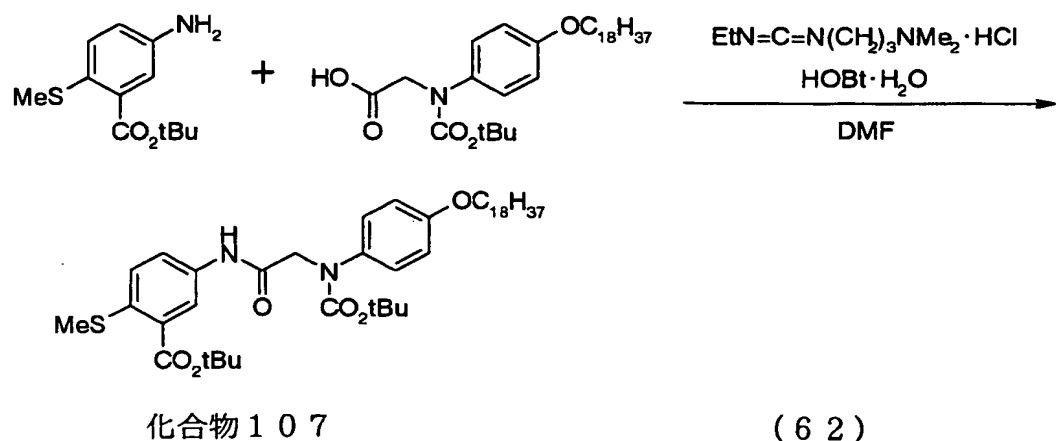
上記反応式（59）で得た化合物 500 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム（60%） 70 mg を加えて室温にて 10 分間攪拌後、プロモ酢酸エチルエステル 370 mg を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム = 4 : 1 : 1 にて溶出）にて精製し、N-t-ブトキシカルボニル-N-（4-オクタデシルオキシフェニル）グリシンエチルエステル（淡褐色粘性物質） 471 mg を得た（下記反応式（60））。



上記反応式（60）で得た化合物 200 mg をテトラヒドロフラン 2 ml 及びエタノール 2 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 9 2 mg、水 2 ml）を加え、室温にて 30 分間攪拌した。氷水浴にて冷却しながら、反応液に希塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去して N-t-ブトキシカルボニル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル) グリシン（融点：89～92.5 °C）170 mg を得た（下記反応式（61））。

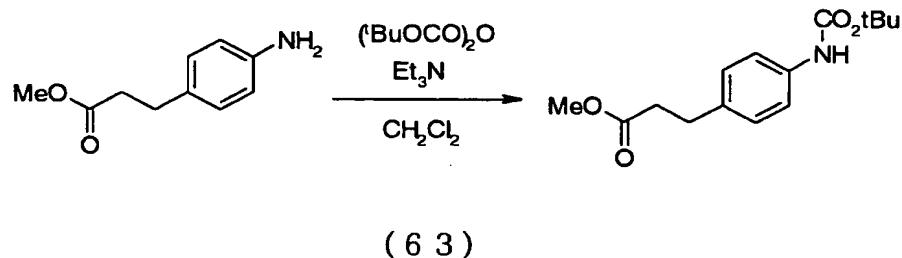


上記反応式（57）で得た化合物及び上記反応式（61）で得た化合物を用いて、実施例 13 の反応式（44）又は実施例 14 と同様の操作を行い、化合物 107（淡黄色粘性物質）を得た（下記反応式（62））。



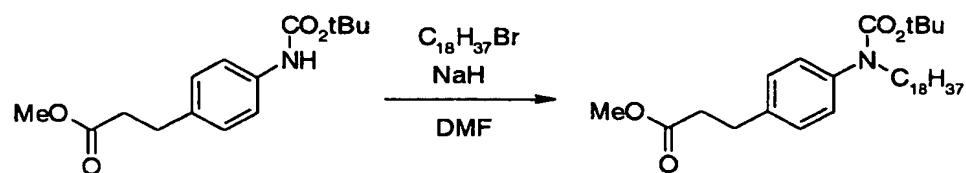
## [実施例 25]

3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチルエステルを用いて、実施例24の反応式(59)で述べた方法と同様の操作を行い、3-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルエステル(融点:72~73.5°C)を得た(下記反応式(63))。



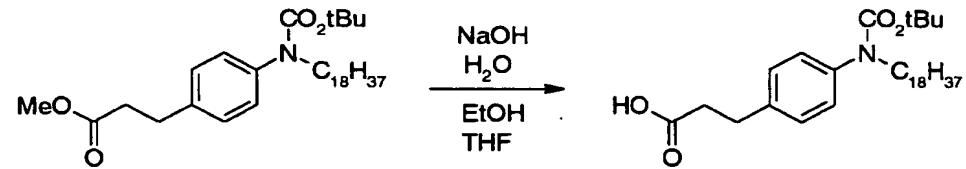
上記反応式(63)で得た化合物 2.03 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム(60%) 436 mg 及び 1-ブロモオクタデカン 2.67 g を室温にて加え、40°Cにて3.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝4：1：1にて溶出）にて精製し、3-[4-(N-オクタデシル-t-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルエステル（無色粘性物質）1.59 gを得た（下記反応式（64））。



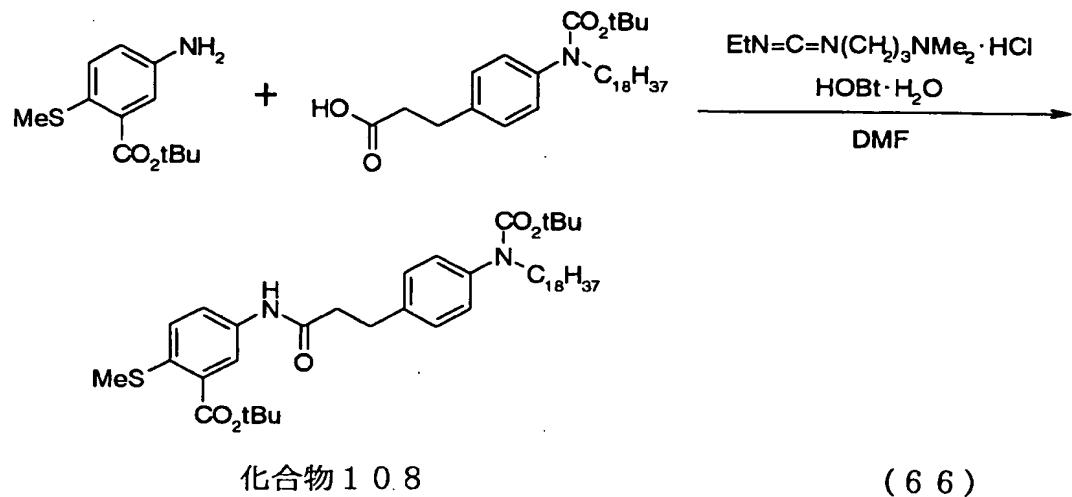
(64)

上記反応式（64）で得た化合物を用いて、実施例24の反応式（61）で述べた方法と同様の操作を行い、3-[4-(N-オクタデシル-t-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピオン酸（融点：46～48°C）を得た（下記反応式（65））。



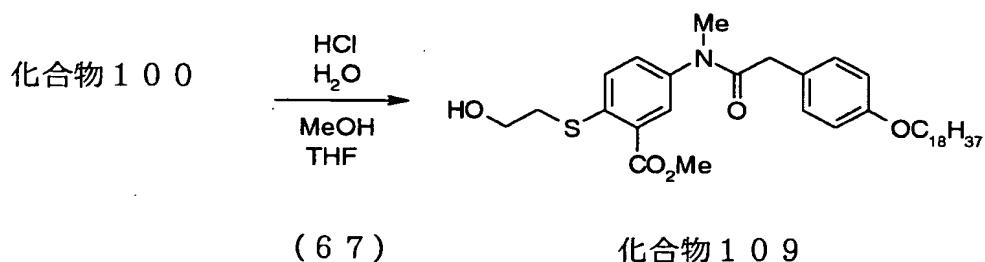
(65)

実施例24の反応式（57）で得た化合物及び上記反応式（65）で得た化合物を用いて、実施例13の反応式（44）又は実施例14と同様の操作を行い、化合物108（淡黄色粘性物質）を得た（下記反応式（66））。



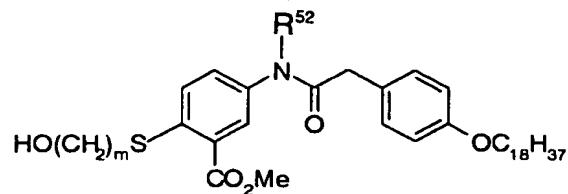
## [実施例 26]

1.69 g の化合物 100 をテトラヒドロフラン 15 ml 及びメタノール 5 ml に溶解した溶液に 4 M 塩酸 2 ml を加え、50 °C にて 22.5 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム = 1 : 2 : 2、1 : 3 : 1 及びヘキサン：酢酸エチル = 1 : 4 にて順次溶出）にて精製し、化合物 109（融点：92.5 ~ 94 °C）1.27 g を得た（下記反応式 (67)）。



## [実施例 27]

化合物101、化合物84及び化合物85を用いて、実施例26と同様の操作を行い、一般式(68)で表され、R<sup>52</sup>及びmが表13に示す構造の化合物110～化合物112を得た。これらの化合物の融点も併せて表13に示す。



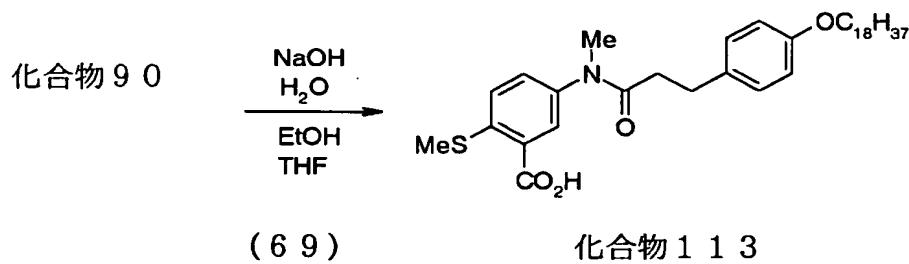
(68)

表13

	m	R <sup>52</sup>	融点(°C)
化合物 110	3	Me	38.5-40
化合物 111	2	H	66-70
化合物 112	3	H	101-110

### [实施例 28]

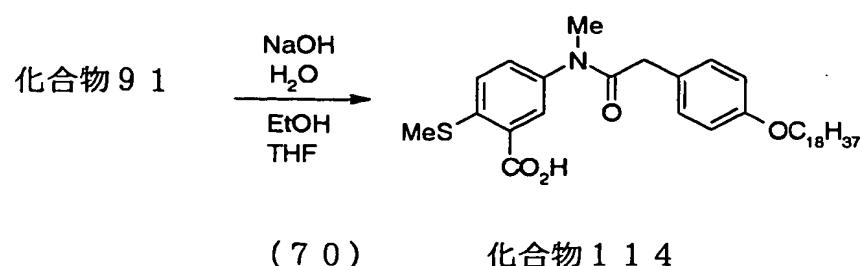
850 mg の化合物 9 0 をテトラヒドロフラン 10 ml 及びエタノール 10 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 577 mg 、水 10 ml ）を加え、50 °C にて 45 分攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過、引き続き水及びエタノールにて順次洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物 113（融点：106～108 °C）770 mg を得た（下記反応式（69））。



### [実施例 29]

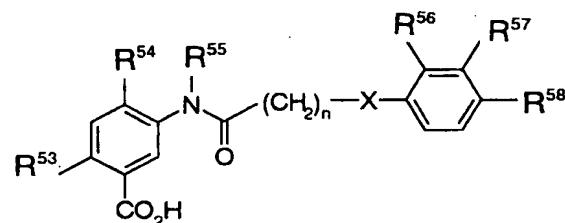
1) 5.27 g の化合物 9 1 をテトラヒドロフラン 50 ml 及びエタノール 50 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 3.52 g 、水 50 ml) を加え、50 °C にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 10 % 塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過して水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物 114 (融点: 104 ~ 106 °C) 4.93 g を得た。

2) 254 mg の化合物 9 1 をテトラヒドロフラン 3 ml 及びエタノール 3 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 190 mg 、水 3 ml ）を加え、50 °C にて 5 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1 にて溶出）にて精製し、化合物 114（融点：49 ~ 51 °C）185 mg を得た（下記反応式（70））。



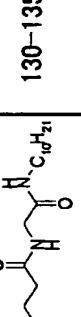
## [実施例 30]

化合物 5 3～化合物 6 4、化合物 6 6～化合物 8 3、化合物 8 6～化合物 8 9、化合物 9 2～化合物 9 4、化合物 9 6～化合物 9 9、化合物 10 2～化合物 10 6 及び化合物 10 9～化合物 11 0 を用いて実施例 2 8 及び実施例 2 9 と同様の操作を行い、一般式 (71) で表され、R<sup>53</sup>～R<sup>58</sup>、n 及び X が表 1 4 ないし表 1 7 に示す構造の化合物 115～化合物 162 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 1 4 ないし表 1 7 に示す。



(71)

表14

	R <sup>53</sup>	R <sup>54</sup>	R <sup>55</sup>	n	X	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	融点(°C)
化合物 115	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	185-194
化合物 116	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	200-204
化合物 117	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>20</sub> H <sub>41</sub>	211-213
化合物 118	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>22</sub> H <sub>45</sub>	209-212
化合物 119	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	174-176
化合物 120	MeS	H	H	2	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	257-260
化合物 121	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	228-232
化合物 122	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	218-222
化合物 123	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> H	209-213
化合物 124	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO <sub>2</sub> H	200-203
化合物 125	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> H	192-195
化合物 126	MeS	H	H	2	—	H	H		130-135

X=「—」は単結合を示す。

表15

	R <sup>53</sup>	R <sup>54</sup>	R <sup>55</sup>	n	X	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	融点(°C)
化合物 127	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	200-205
化合物 128	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	200-204
化合物 129	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	199-203
化合物 130	MeS	H	H	1	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	214-217
化合物 131	MeS	H	H	1	—	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	224-228
化合物 132	MeS	H	H	1	—	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	H	247-250
化合物 133	MeS	H	H	1	0	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	165-169
化合物 134	MeS	H	H	3	0	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	197-202
化合物 135	MeS	H	H	5	0	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	199-202
化合物 136	MeS	H	H	7	0	H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	193-196
化合物 137	MeS	H	H	9	0	H	H	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	185-188
化合物 138	MeS	H	H	11	0	H	H	OC <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	180-185
化合物 139	MeS	H	H	3	0	CO <sub>2</sub> H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	168-171
化合物 140	MeS	H	H	5	0	CO <sub>2</sub> H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	169-174
化合物 141	MeS	H	H	7	0	CO <sub>2</sub> H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	164-168
化合物 142	MeS	H	H	0	CH=CH	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	215-225

X=「—」は単結合を示す。

表16

	R <sup>53</sup>	R <sup>54</sup>	R <sup>55</sup>	n	X	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	融点(°C)
化合物 143	EtS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	149-153
化合物 144	PrS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	132-133.5
化合物 145	H	MeS	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	216-219
化合物 146	H	EtS	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	174-177
化合物 147	H	PrS	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	150-152
化合物 148	H	PhCH <sub>2</sub> S	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	178-181
化合物 149	MeS	H	Et	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	108-110
化合物 150	MeS	H	CH <sub>2</sub> — 	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	126-128
化合物 151	MeS	H	CH <sub>2</sub> Ph	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	127-129
化合物 152	MeS	H	Me	3	0	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	102-104
化合物 153	MeS	H	Me	0	CH=CH	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	156-157

X=「—」は単結合を示す。

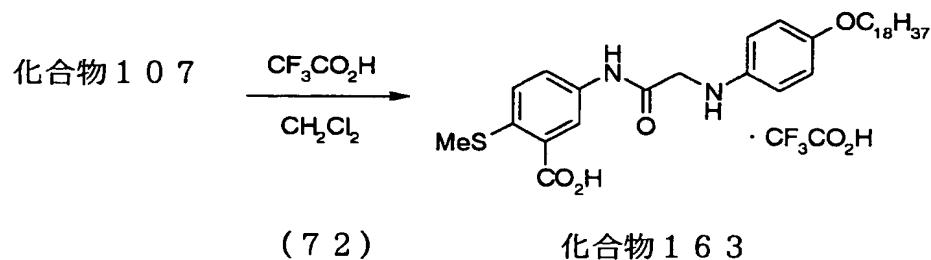
表17

	R <sup>53</sup>	R <sup>54</sup>	R <sup>55</sup>	n	X	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	融点(°C)
化合物 154	EtS	H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	87-88.5
化合物 155	PrS	H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	76-80
化合物 156	MeS	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	154-155
化合物 157	MeS	H	CH <sub>2</sub> CONHMe	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	142-145
化合物 158	MeS	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	149-153
化合物 159	MeS	H	H	2	—	H	H		204-206
化合物 160		H	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	188-193
化合物 161		H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	114-117.5
化合物 162		H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	104.5-106.5

X=「—」は単結合を示す。

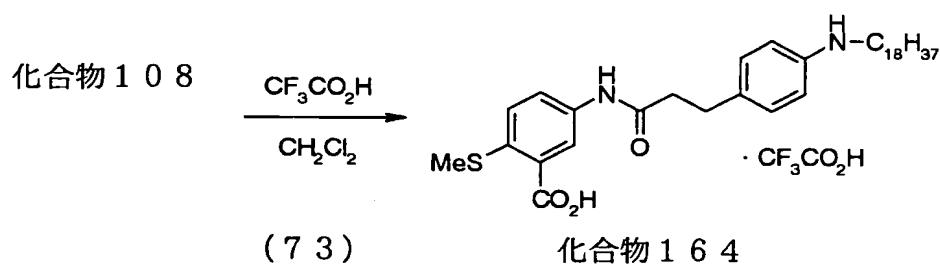
## [実施例 3 1]

600 mg の化合物 107 を塩化メチレン 4 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温にて 3. 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、減圧乾燥して化合物 163 (融点: 163. 5 ~ 169. 5 °C) 548 mg を得た。 (下記反応式 (72))。



## [実施例 3 2]

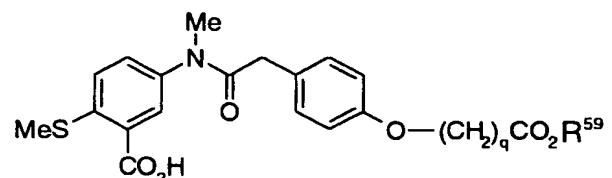
化合物 108 を用いて、実施例 3 1 と同様の操作を行い、化合物 164 (融点: 151 ~ 158 °C) を得た。 (下記反応式 (73))。



## [実施例 3 3]

実施例 2 4、実施例 2 5、実施例 1 6 及び実施例 1 7 と同様の操作により得た化合物を用いて、実施例 3 1 と同様の操作を行い、一般式 (74) で表され、R<sup>59</sup> 及び q が表 18 に示す構造の化合物 165 ~ 化合物 168 を得た。これらの化合物のエレクトロスプレイイオン化質量スペクトル (ESIMS) の m/z 値及

びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メルク社製；TLCプレートシリカゲル 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm)、展開溶媒；クロロホルム：メタノール = 10 : 1) におけるR<sub>f</sub>値も併せて表18に示す。



(74)

表18

	q	R <sup>59</sup>	ESIMS : m/z	Rf值
化合物 165	3	Me	432 (MH <sup>+</sup> ) 454 (MNa <sup>+</sup> ) 430 [(M-H) <sup>-</sup> ]	0.35
化合物 166	4	Me	446 (MH <sup>+</sup> ) 468 (MNa <sup>+</sup> ) 444 [(M-H) <sup>-</sup> ]	0.35
化合物 167	4	Et	460 (MH <sup>+</sup> ) 482 (MNa <sup>+</sup> ) 458 [(M-H) <sup>-</sup> ]	0.35
化合物 168	6	Me	488 (MH <sup>+</sup> ) 510 (MNa <sup>+</sup> ) 486 [(M-H) <sup>-</sup> ]	0.35

## [試験例 1 ]

文献 (Cell Growth & Differentiation、第7巻、第213頁-第221頁、1996年) 記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。

Flt-1を強制発現させたNIH3T3細胞 ( $7 \times 10^4$  個/well) を 24 ウエルコラーゲンコートプレートに播種し、10% 子牛血清及び 200  $\mu$ g/ml Geneticin G418を含む Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 中、5% 炭酸ガス雰囲気下、37°Cにて 24 時間培養した。その細胞を緩衝液A [DMEM中に 10mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) と 0.1% BSA (bovine serum albumin) を含む] 中、4°Cにて 30 分間プレインキュベートした。その後、培地を緩衝液B (DMEM中に 10mM HEPES と 0.5% BSA を含む) に交換し、表 19 に示す各々の試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解後緩衝液Bで所定の濃度に希釈して調製した試験液と [ $^{125}$ I]-VEGF (最終濃度を 25pM にする) を添加し、4°Cにて 90 分間結合反応を行わせた。反応終了後、細胞を氷冷した緩衝液Aにて 3 回洗浄した。引き続き、各ウェルに 0.5M NaOH 0.5ml を加え、室温にて 30 分かけて細胞を融解した。各ウェルの細胞融解物の放射活性をガンマカウンターにて測定して [ $^{125}$ I]-VEGF の総結合量を算出した。 [ $^{125}$ I]-VEGF の非特異的結合を、10nM の非標識 VEGF 共存下での競合アッセイ (competition assay) により測定し、 [ $^{125}$ I]-VEGF の総結合量との差から [ $^{125}$ I]-VEGF の特異的結合量を算出した。

試験化合物の結合阻害率を次の式により計算した。

結合阻害率 (%) =

$$[1 - \frac{\text{試験化合物添加群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}{\text{コントロール群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}] \times 100$$

この値から試験化合物の 50% 結合阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。その結果を表 19 に示す。

表 19

	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物 27	0.68
化合物 28	0.71
化合物 113	0.28
化合物 114	0.42

## [試験例 2]

KDRを強制発現させたNIH3T3細胞を用いて、表20および表21に示す各試験化合物について、上記試験例1と同様の方法にて試験を実施した。その結果を表20および表21に示す。

表 20

	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物 27	0.51
化合物 28	0.42
化合物 29	1.19
化合物 31	1.23
化合物 32	0.93
化合物 33	0.26
化合物 34	0.34
化合物 35	0.20
化合物 36	1.27
化合物 38	0.71
化合物 41	0.37
化合物 42	0.45
化合物 43	0.66
化合物 44	0.91
化合物 45	0.76
化合物 46	0.40
化合物 47	0.94

表 2 1

	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物 113	0.08	化合物 143	0.76
化合物 114	0.34	化合物 145	1.29
化合物 115	0.15	化合物 146	0.63
化合物 116	0.16	化合物 147	0.57
化合物 117	0.32	化合物 148	0.93
化合物 118	1.58	化合物 149	0.14
化合物 119	0.29	化合物 150	0.59
化合物 120	0.44	化合物 151	0.80
化合物 127	1.16	化合物 153	0.25
化合物 130	0.23	化合物 154	0.50
化合物 131	0.31	化合物 155	0.67
化合物 132	1.66	化合物 161	1.30
化合物 133	0.16	化合物 162	1.16
化合物 134	0.12	化合物 163	0.41
化合物 135	0.45	化合物 164	0.57
化合物 136	0.40		
化合物 137	0.46		
化合物 138	0.43		

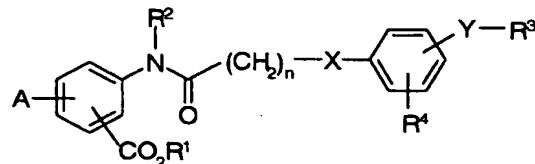
### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、VEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害することによって血管新生を阻害したり、VEGFによる血管透過性亢進を抑制すると考えられる。

したがって、本発明の化合物は、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍などのVEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療剤として期待される。また、本発明の化合物には、虚血再灌流障害時の脳浮腫などのVEGFによって誘導される血管透過性亢進が関与する病的状況の抑制効果が期待される。

## 請求の範囲

## 1. 下記式 (1)



(1)

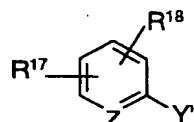
{式 (1) 中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>（ここで、R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）又はCH<sub>2</sub>CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>（ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

R<sup>3</sup>はC<sub>8-25</sub>アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>（ここで、pは1～20の整数、R<sup>11</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONHCH(R<sup>12</sup>)CONHR<sup>13</sup>〔ここで、R<sup>12</sup>は水素原子又はCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>（ここで、R<sup>14</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>13</sup>はC<sub>1-20</sub>アルキル基である。〕で表される基であり、

R<sup>4</sup>は水素原子、OR<sup>9</sup>又はCO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>（ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

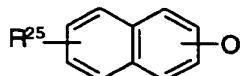
AはS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>〔ここで、qは0、1又は2であり、R<sup>15</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>16</sup>（ここで、mは2又は3であり、R<sup>16</sup>は水素原子又はメトキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される基、下記式(2)



(2)

[式中、R<sup>17</sup>は水素原子、CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>又

は  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^{22}$  (ここで、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$ 及び $\text{R}^{22}$ はそれぞれ水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $\text{R}^{18}$ は水素原子又は $\text{CO}_2$ 、 $\text{R}^{23}$  (ここで、 $\text{R}^{23}$ は水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $\text{Y}'$ は $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 又は $\text{NR}^{24}$  (ここで、 $\text{R}^{24}$ は水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。) であり、 $\text{Z}$ は $\text{CH}$ 又は $\text{N}$ である。] で表される基、又は下記式 (3)



(3)

[式中、 $\text{R}^{25}$ は水素原子又は $\text{CO}_2\text{R}^{26}$  (ここで、 $\text{R}^{26}$ は水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基である。] で表される基であり、

$\text{X}$ は $\text{O}$ 、単結合、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は $\text{NR}^{27}$  (ここで、 $\text{R}^{27}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。) で表される基であり、

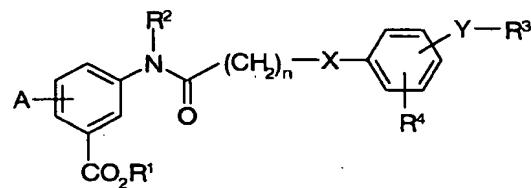
$\text{Y}$ は $\text{O}$ 、 $\text{CONH}$ 、 $\text{NHC}\text{O}$ 又は $\text{NR}^{28}$  (ここで、 $\text{R}^{28}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。) で表される基であり、

$n$ は0～15の整数である (但し、 $\text{X}$ が $\text{CH}=\text{CH}$ でないとき、 $n$ は0でない。) 。

} で表されるアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 式 (1) において、 $\text{A}$ が、式 (2) (式中、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{Y}'$ 及び $\text{Z}$ は前記と同意義である。) 又は式 (3) (式中、 $\text{R}^{25}$ は前記と同意義である。) で表される基であり、 $\text{Y}$ が $\text{O}$ 、 $\text{CONH}$ 又は $\text{NR}^{28}$  ( $\text{R}^{28}$ は前記と同意義である。) で表される基である請求項 1 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. 上記式 (1) が下記式 (4) で示され、

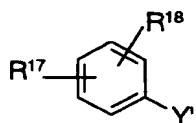


(4)

式(4)において、R<sup>1</sup>が水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>がC<sub>8-25</sub>アルキル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子であり、Aが式(2)（式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、Y'及びZは前記と同意義である。）又は式(3)（式中、R<sup>25</sup>は前記と同意義である。）で表される基であり、

XがO又は単結合であり、YがOであり、nが1～11の整数である請求項2記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 式(4)において、Aが下記式(5)



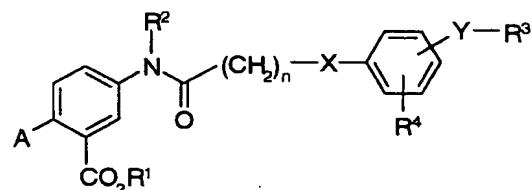
(5)

（式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>及びY'は前記と同意義である）で表される基である請求項3記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 式(5)において、R<sup>17</sup>がCO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>（ここで、R<sup>19</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>18</sup>が水素原子である請求項4記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 式(4)において、R<sup>3</sup>がC<sub>14-22</sub>アルキル基である請求項5記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

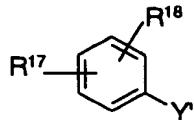
7. 式(4)が下記式(6)で示され、



(6)

式(6)において、R<sup>1</sup>が水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子

又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、  $R^3$  が  $C_{1-8}$  アルキル基であり、  $R^4$  が水素原子であり、 A が下記式 (5)



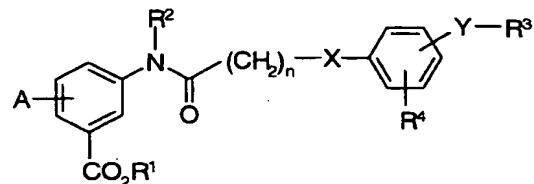
(5)

[式中、  $R^{17}$  は  $CO_2R^{19}$  (ここで、  $R^{19}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基である。) で表される基であり、  $R^{18}$  は水素原子であり、 Y は O、 S 又は  $NR^{24}$  (ここで、  $R^{24}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基である。) で表される基である。] で表される基であり、 X が O 又は单結合であり、 Y が O であり、 n が 1 ~ 11 の整数である請求項 3 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

8. 式 (6) において、 X が单結合であり、 n が 2 である請求項 7 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

9. 式 (1) において、 A が  $S(O)_qR^{15}$  (ここで、 q 及び  $R^{15}$  は前記と同意義である。) で表される基である請求項 1 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

10. 式 (1) が下記式 (4) で示され、



(4)

式 (4) において、  $R^1$  が水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、  $R^2$  が水素原子、  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-3}$  アルキル基、 フェニル  $C_{1-3}$  アルキ

ル基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$ （ここで、 $\text{R}^5$ は水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基又は $\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^6)\text{R}^7$ （ここで、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ はそれぞれ水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、

$\text{R}^3$ が $\text{C}_{8-25}$ アルキル基、 $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{11}$ （ここで、 $p$ は1～20の整数、 $\text{R}^{11}$ は水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基又は $(\text{CH}_2)_3\text{CO}\text{NHCH}(\text{R}^{12})\text{CONHR}^{13}$ （ここで、 $\text{R}^{12}$ は水素原子又は $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{14}$ （ここで、 $\text{R}^{14}$ は水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、 $\text{R}^{13}$ は $\text{C}_{1-20}$ アルキル基である。]で表される基であり、

$\text{R}^4$ が水素原子、 $\text{OR}^9$ 又は $\text{CO}_2\text{R}^{10}$ （ここで、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ はそれぞれ水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、

$\text{A}$ が $\text{SR}^{15}$ （ここで、 $\text{R}^{15}$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、

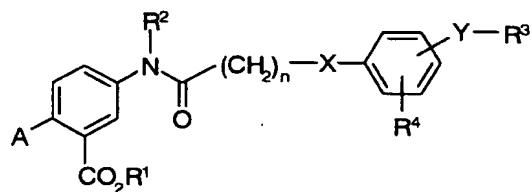
$\text{X}$ がO、単結合、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は $\text{NR}^{27}$ （ここで、 $\text{R}^{27}$ は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

$\text{Y}$ がO、 $\text{CONH}$ 、 $\text{NHC}$ 又は $\text{NR}^{28}$ （ここで、 $\text{R}^{28}$ は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

$n$ が0～15の整数（但し、 $\text{X}$ が $\text{CH}=\text{CH}$ でないとき、 $n$ は0でない。）である請求項9記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

11. 式(4)において、 $\text{R}^3$ が $\text{C}_{14-22}$ アルキル基である請求項10記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

12. 式(4)が下記式(6)で示され、



(6)

式(6)において、 $\text{R}^1$ が水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基であり、 $\text{R}^2$ が水素原子、

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル基、フェニル $C_{1-3}$ アルキル基、 $CH_2CO_2R^5$ （ここで、 $R^5$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基又は $CH_2CON(R^6)R^7$ （ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、

$R^3$ が $C_{1-8}$ アルキル基であり、

$R^4$ が水素原子、 $OR^9$ 又は $CO_2R^{10}$ （ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、

$A$ が $SR^{15}$ （ここで、 $R^{15}$ は $C_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基であり、

$X$ が $O$ 、単結合、 $CH=CH$ 又は $NR^{27}$ （ここで、 $R^{27}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

$Y$ が $O$ 、 $CONH$ 、 $NHCO$ 又は $NR^{28}$ （ここで、 $R^{28}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

$n$ が $0 \sim 15$ の整数（但し、 $X$ が $CH=CH$ でないとき、 $n$ は $0$ でない。）である請求項9記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

13. 式(6)において、 $R^2$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^4$ が水素原子であり、 $X$ が単結合であり、 $Y$ が $O$ であり、 $n$ が $1$ 又は $2$ である請求項12記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04406

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-140038, A (Kanebo, LTD.), 25 May, 1999 (25.05.99), Claims (Family: none)	1, 10, 11
Y A	JP, 10-259176, A (JAPAN TOBACCO INC.), 29 September, 1998 (29.09.98), Claims (Family: none)	1, 2, 10, 11 3-9, 12, 13
Y	EP, 894496, A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 February, 1999 (03.02.99), Claims & WO, 97/29744, A1 & AU, 9716713, A & CN, 1211182, A	1, 2, 10, 11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 July, 2000 (19.07.00)

Date of mailing of the international search report  
01 August, 2000 (01.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-140038, A (鐘紡株式会社) 25.5月. 1999 (25.05.99) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 10, 11
Y A	JP, 10-259176, A (日本たばこ産業株式会社) 29.9月. 1998 (29.09.98) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2, 10, 11 3-9, 12, 13
Y	EP, 894496, A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 3.2月. 1999 (03.02.99) 特許請求の範囲 &WO, 97/29744, A1 &AU, 9716713, A &CN, 1211182, A	1, 2, 10, 11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
19. 07. 00

国際調査報告の発送日 01.08.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号特許庁審査官 (権限のある職員)  
爾見 武志  
電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4 H 9547